

Faculté de Médecine de Paris

ANNÉE 1900

THÈSE

N°

193

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 1^{er} Février 1900, à 1 heure

PAR

Georges COULOMB

Né à Marsillargues le 2 février 1875

LA

TRANSMISSION INTRA-UTÉRINE

DE

L'IMMUNITÉ VACCINALE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges : MM. DEBOVE, professeur.

ROGER et TEISSIER, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

JOUVE ET BOYER

Imprimeurs de la Faculté de médecine

15, RUE RACINE, 15

1900

Faculté de Médecine de Paris

ANNÉE 1900

THÈSE

N°

193

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 1^{er} Février 1900, à 1 heure

PAR

Georges COULOMB

Né à Marsillargues le 2 février 1875

LA

TRANSMISSION INTRA-UTÉRINE

DE

L'IMMUNITÉ VACCINALE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges : MM. DEBOVE, professeur.

ROGER et TEISSIER, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical



PARIS

JOUVE ET BOYER

Imprimeurs de la Faculté de médecine
15, RUE RACINE, 15

1900

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. BROUARDEL.

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutiques générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL
	DEBOVE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	TERRIER
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	LANDOUZY
Hygiène	PROUST
Médecine légale	BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	N...
Pathologie expérimentale et comparée	CHANTEMESSE
	POTAIN
Clinique médicale	JACCOUD
	HAYEM
	DIEULAFOY
Maladies de enfants	GRANCHER
Clinique de pathologie mentale et des mala- dies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	FOURNIER
Clinique des maladies du système nerveux ..	RAYMOND
	BERGER
Clinique chirurgicale	DUPLAY
	LEDENTU
	TILLAUX
Clinique ophtalmologique	PANAS
Clinique des maladies des voies urinaires ..	GUYON
Clinique d'accouchement	BUDIN
	PINARD

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	DESGREZ	LEJARS	THIERY
ALBARRAN	DUPRÉ	LEPAGE	THIROLOIX
ANDRÉ	FAURE	MARFAN	THOINOT
BONNAIRE	GAUCHER	MAUCLAIRE	VAQUEZ
BROCA Auguste	GILLES DE LA	MÉNÉTRIÉR	VARNIER
BROCA André	TOURETTE	MERY	WALLICH
CHARRIN	HARTMANN	ROGER	WALTER
CHASSEVANT	LANGLOIS	SEBILEAU	WIDAL
DELBET	LAUNOIS	TEISSIER	WURTZ
	LEGUEU		

Chef des Travaux anatomiques

M. RIEFFEL

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552228_0085

Préface

C'est sur le conseil de notre maître, M. le Docteur Bar, que nous avons choisi ce sujet de thèse.

M. Bar a bien voulu permettre à son collègue et ami M. le Docteur Béclère de poursuivre dans le service d'accouchements de l'hôpital Saint-Antoine les études sur l'immunité vaccinale auxquelles celui-ci se consacre depuis sept ans avec la collaboration de MM. Chambon et Ménard, les directeurs de l'Institut de vaccine animale de Paris, et dont les trois mémoires successivement publiés dans les Annales de l'Institut Pasteur ont fait connaître les premiers résultats.

M. Béclère nous a associé à ses recherches et nous a confié le soin de toutes les opérations qui devaient avoir lieu dans le service d'accouchements de M. le Docteur Bar ; c'est ainsi que nous avons pu lui fournir pour ses expériences sur les génisses à l'établissement de la rue Ballu, les matériaux dont il avait besoin.

Les résultats de nos recherches ont été succinctement présentés, au nom de MM. Béclère, Chambon et Ménard et en notre nom à l'Académie des

Sciences, dans la séance du 24 juillet 1899, par M. le Professeur Chauveau.

Nous remercions M. Bar de la libéralité avec laquelle il nous a ouvert la Maternité, la consultation, le laboratoire de son service, et en a mis à notre disposition toutes les ressources. Nous remercions M. Bêclère qui nous a associé à ses recherches, des précieux conseils qu'il n'a cessé de nous donner. Nous exprimons à MM. Bar et Bêclère notre profonde reconnaissance pour leur bienveillance et leur obligeance à notre égard. Nous associons à nos remerciements MM. Chambon et Ménard qui ont mis à notre disposition les ressources de l'Institut de vaccine animale avec la plus grande générosité, et M. le Professeur Chauveau, qui a bien voulu présenter à l'Académie des Sciences la note qui résumait les résultats de ces recherches.



Introduction

Certaines maladies aiguës infectieuses, terminées par la guérison, mettent les sujets chez lesquels elles ont évolué à l'abri d'une nouvelle atteinte pendant un temps variable. Les sujets frappés une première fois peuvent s'exposer à toutes les causes de contagion, voire même être inoculés ; ils ne sont nullement incommodés, ne réagissent en aucune façon, ou bien réalisent une affection atténuée. Ils possèdent l'immunité contre la maladie dont ils ont été atteints. C'est une immunité acquise. La variole, et la vaccine chez l'homme rentrent dans ce groupe. Les sujets atteints de variole ou les sujets vaccinés possèdent l'immunité contre la variole et contre la vaccine. Cette immunité est de durée variable, non seulement avec les races (1), mais avec les individus et avec les âges. C'est une immunité acquise.

Comme telle, elle est bien distincte de l'immunité dite naturelle. Certaines espèces, certaines races ne

(1) D'après Plehn (1899) l'immunité vaccinale chez les nègres de la Côte de Guinée ne dépasse pas 2 ans en général, et souvent pas 1 an. Roger l'a vue disparaître chez les enfants au bout de 14 mois.

contractent jamais une maladie déterminée ; elles sont réfractaires, à tout âge de leur vie, à la contagion naturelle et à l'inoculation expérimentale. Ainsi, toutes les espèces animales autres que l'espèce ovine sont réfractaires à la clavelée ; et dans l'espèce ovine, la race méditerranéenne, en particulier la race africaine présente un état de résistance considérable à la clavelée, alors que les autres races y sont sensibles.

L'immunité naturelle est indépendante de toute atteinte antérieure de la maladie à laquelle elle correspond. Elle est fixe, constante dans l'espèce ou dans la race, s'étend à la durée entière de l'existence. Elle est congénitale et héréditaire.

L'immunité acquise est secondaire, consécutive à une atteinte de la maladie ou à une vaccination. Elle est individuelle, variable, passagère. Elle peut dans certaines conditions, se transmettre des parents à leur descendance. De nombreux exemples de cette transmission ont été observés chez les animaux. L'immunité vaccinale participe à tous ces caractères : on a constaté sa transmission de la mère à l'enfant. Des nouveaux-nés issus de mère ayant eu la variole ou vaccinées se sont montrés réfractaires à l'inoculation vaccinale.

Ces faits sont bien établis ; ils ont été étudiés sous divers noms : vaccination intra-utérine, vaccination congénitale, variolisation intra-utérine, immunité vaccinale congénitale ou native, influence de la variole ou de la vaccination des parents ou de la mère sur le fœtus dans l'utérus ou bien sur l'état

de réceptivité des enfants à l'égard de la vaccine (insusceptibility to vaccination des auteurs anglais), désignations équivalentes, d'ailleurs, en tant qu'elles visent le même objet. Cet objet est évidemment la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale.

C'est l'étude de ces faits, celle de la transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant pendant la vie intra-utérine, que nous nous sommes proposé d'entreprendre. Jusqu'à présent, tous les auteurs qui s'en étaient occupés, s'étaient placés au point de vue clinique, strictement. Les récentes découvertes sur l'immunité, sur les propriétés des humeurs des vaccinés, et en particulier les travaux de MM. Bèclère, Chambon et Ménard, permettent d'aborder encore la question au point de vue expérimental. A la lumière de ces nouvelles données expérimentales, bien des points obscurs de ce chapitre de l'hérédité de l'immunité acquise s'éclairent, comme il est facile de le voir.

Nous savons, en effet, que le sérum des sujets vaccinés acquiert des propriétés immunisantes. L'immunité acquise peut être transportée d'un sujet à un autre ; en injectant du sérum de sujet immunisé dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le torrent circulatoire d'un sujet réceptif, on confère à ce dernier l'immunité de même ordre. La sérumthérapie de la variole est fondée sur ce fait. Si le transport de l'immunité acquise peut se faire ainsi, d'une manière artificielle et indirecte, d'un sujet à un autre, la transmission directe, immédiate de l'immunité vaccinale de la mère au produit de conception dans l'utérus,

ne peut-elle s'effectuer d'une manière analogue ? Les travaux de MM. Béclère, Chambon et Ménard, établissant d'abord le pouvoir immunisant, préventif et curateur, du sérum des sujets vaccinés, ensuite le pouvoir antivirulent de ce même sérum, et montrant dans une expérience unique le rôle du pouvoir antivirulent du sérum sanguin dans la transmission de l'immunité de la mère à l'enfant, ont permis et réalisé tout ensemble, pour la première fois, l'étude expérimentale, par l'examen du sang maternel et du sang fœtal, de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale.

MM. Béclère, Chambon et Ménard nous ont associé à une nouvelle série de recherches, instituées uniquement en vue de cette dernière question ; les conclusions générales « sur la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale et du pouvoir antivirulent du sérum » ont fait l'objet d'une communication à l'Académie des Sciences. Nous aurons l'occasion d'y revenir en détail dans le cours de notre étude.

Cette étude comprend trois parties principales : dans une première partie, nous ferons l'histoire de la question, nous la suivrons depuis son origine jusqu'à l'année 1898, date des travaux qui ont fait intervenir l'expérimentation. Nous exposerons les résultats, faits, idées et théories que l'observation clinique a établis. Nous en verrons la valeur et la signification.

Une seconde partie sera consacrée à l'étude sommaire de l'hérédité de l'immunité acquise chez les animaux, surtout dans la vaccine et la clavelée. Nous

montrons l'analogie profonde qui existe entre la transmission de l'immunité vaccinale chez la femme et les faits d'hérédité d'immunité acquise dans la série animale. Nous donnerons ainsi à la question que nous traitons la place qui lui revient dans la pathologie générale. Nous verrons quel bénéfice elle peut retirer de l'étude plus complète et plus avancée actuellement des faits de cet ordre, de quelle lumière ceux-ci peuvent l'éclairer. Ayant ainsi rassemblé dans ces deux parties, d'une part, tout ce que l'étude clinique des faits en question nous fournit, d'autre part, toute la contribution qu'apportent des faits analogues, de même ordre, dans la série animale, il nous restera alors, en tenant compte des résultats acquis et positifs, à exposer les recherches récentes que nous avons faites, au double point de vue clinique et expérimental ; nous en exposerons la technique, les résultats, et nous montrerons à quelles conclusions elles aboutissent, quelle conception de l'immunité congénitale elles conduisent à admettre. Ce sera l'objet de la troisième partie.



PREMIÈRE PARTIE

Période ancienne de l'observation clinique

La période ancienne de l'observation clinique s'étend depuis le dix-huitième siècle jusqu'à nos jours (1898). Elle est fort longue, elle est assez complexe. Des faits d'ordre et de valeur divers s'y rencontrent. Une division est nécessaire, toute naturelle, d'ailleurs. L'immunité vaccinale peut s'acquérir à la suite d'une variole, d'une variolisation, d'une vaccination proprement dite, d'une injection de sérum immunisant. Ce dernier procédé qui est plutôt d'ordre théorique, peut être écarté ; aucun fait ne lui correspond. La variole, atteignant un sujet, lui confère l'immunité contre la vaccine. L'immunité post-variolique, plus profonde, implique à *fortiori* l'immunité vaccinale. Voilà pourquoi, il nous sera permis de parler d'immunité vaccinale avant la découverte de Jenner.

Nous étudierons donc successivement, dans l'ordre même de leur connaissance, l'histoire de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale consécutive :

- 1° à la variole ;
- 2° à la variolisation ;
- 3° à la vaccination.

Historique

La variole a fait son apparition dans le monde civilisé vers la fin du sixième siècle de notre ère. La première description a été donnée par Ahron, d'Alexandrie, dans un traité qui date du commencement du septième siècle. Les premiers documents relatifs à la variole du fœtus dans l'utérus, à la variole congénitale remontent à la première moitié du seizième siècle (Fernelius, 1542). La première observation positive, explicite, d'immunité vaccinale de nouveau-né non varioleux, issu d'une mère atteinte de variole, a été publiée en 1853.

Cependant, la connaissance de l'immunité conférée par une atteinte antérieure de la maladie est très ancienne et contemporaine des grandes épidémies du moyen-âge et des premiers observateurs. L'idée que l'immunité acquise par la femme enceinte, peut couvrir le produit de conception ou s'étendre à lui apparaît au dix-huitième siècle. Pierre Pintor, médecin de Valence, qui vivait dans le quinzième siècle écrivait, il est vrai, que tant que le fœtus est enfermé dans l'utérus, il est à l'abri des atteintes de la variole et des maladies morbillieuses : « *Dum fœtus*

est in utero, non ei accedere variolas nec morbillos ». Mais à cette époque, la variole congénitale n'était pas connue, et il ne faisait pas intervenir dans son assertion l'immunité maternelle.

L'intervention de cette influence est indiquée pour la première fois dans la seconde moitié du dix-huitième siècle par Mead et par Cotugno. En 1774, Mead écrivait : « *Si matre variolis affecta, non fiat abortio, prolem, omnem vitam malo hoc immunem transigere* ». Il ajoutait que l'enfant était à l'abri de la variole pour le reste de ses jours, à moins qu'il ne soit venu au monde avant la maturité des boutons.

Vers la même époque, Cotugno s'exprimait ainsi : « *Cæterum verum est, retento fœtu in utero a matre variolosa, et justo tempore postea edito, variolarum exire immunem, sed non ideo est verum, futurum eum tota vita liberum e variolis.* » Ainsi les deux observateurs avaient reconnu l'existence de l'immunité congénitale consécutive à la variole maternelle ; ils avaient déterminé une de ses conditions, l'expulsion du fœtus à une période très avancée de la maladie ; le seul point sur lequel ils fussent en désaccord était la durée de l'immunité du nouveau-né. Mead la croyait illimitée, Cotugno la croyait limitée.

À défaut d'observation précise, le siècle dernier nous a laissé des faits intéressants. Ainsi « Diemerbrock, cité par van Swieten, assure que son père, son grand oncle, sa grand mère, ses deux cousins germains, tous plus qu'octogénaires n'avaient jamais eu la variole, et que lui-même était parvenu à 70 ans

sans en avoir été atteint, bien que sa pratique médicale lui eût fourni de fréquentes occasions d'être exposé à la contagion. » Notons seulement le caractère familial de ce fait, D'après d'Espine, l'immunité contre l'inoculation variolique était de 2 p. 100 environ au siècle dernier chez l'enfant. Il est permis de penser qu'au nombre de ces échecs, il en est qui peuvent reconnaître une immunité transmise, à une époque où la variole n'était qu'insuffisamment réfrénée.

La période qui s'ouvre ainsi au XVIII^e siècle avec Mead et Cotugno, période d'ébauche, non de connaissance scientifique, s'étend encore à toute la moitié du XIX^e siècle, et ne prend fin que dans les premières années de la seconde moitié. La période de connaissance scientifique ne remonte pas à une cinquantaine d'années. C'est la période contemporaine, celle des observations précises, rapportées systématiquement.

L'observation de Storer, communiquée à « The Boston Society for Medical Improvement » et publiée en 1853, est la première en date et en marque le début. Elle est suivie, à près de vingt ans d'intervalle, par celle de Desnos en France (1871). Depuis lors, les observations se multiplient : celles de Pennetier (1877), de Robinson (1877), d'Armand (1879). En 1882, Chambrelent, dans sa thèse, montre que pour la transmission de l'immunité de la mère à l'enfant, il n'est pas nécessaire que la variole évolue pendant la gestation : l'immunité acquise avant la conception à la suite d'une variole peut se transmettre au nouveau-né. Citons encore les observations de Chambrelent

(1882 et 1885), de Charpentier (1889), de Costet (1890), de Dubiquet (1890), de Rosa Pavlovsky (1891), de Lop (1893), d'Auché et Delmas (1894), de van der Willigen (1895) et d'Ausset (1896), concernant presque toutes la variole contemporaine de la grossesse, quelques-unes la variole antérieure à la conception. L'influence de la variole du père sur la réceptivité du nouveau-né à l'égard de la vaccine est étudiée par Auché et Delmas seule ou combinée avec l'influence de la variole maternelle. Telle est l'histoire de la question. Nous allons aborder maintenant l'exposé des faits.



Exposé des Faits

On peut concevoir dans le cas de transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale, plusieurs circonstances. Un seul des parents peut posséder l'immunité ; tous les deux peuvent l'avoir ; chez la mère, la variole peut avoir évolué avant la conception ou pendant la gestation. De là une division nécessaire et naturelle, correspondant à des faits distincts. Nous exposerons donc successivement les faits se rapportant :

1° A la variole de la mère :

Contemporaine de la grossesse ;

Antérieure à la conception.

2° A la variole du père avant la procréation ;

3° A la variole de la mère et du père avant la fécondation.

Variole de la mère pendant la gestation

Lorsque la variole atteint une femme enceinte et que l'enfant né viable et vivant survit, il peut présenter trois états différents :

1° Etat d'infection, ancienne, s'il naît porteur de

cicatrices ou de croûtes ; actuelle, s'il naît porteur d'une éruption à un stade quelconque de son évolution ; latente, s'il naît sans éruption, mais si celle-ci apparaît dans les 16 jours qui suivent l'accouchement. Dans le premier cas, il naît pendant la convalescence ou après la guérison de la variole ; dans le second cas il naît pendant le cours de la variole ; dans le troisième cas, il naît à la période d'incubation ou d'invasion. Il est réfractaire à la vaccine, sauf avant le cinquième ou quatrième jour qui précède l'éruption. (Auché et Delmas).

2° Etat de santé apparente, sans traces de variole ancienne ou actuelle, sans trouble morbide. Il se montre sensible à la vaccine ;

3° Etat de santé apparente ; pas de vestige d'une éruption ancienne sur la peau ou sur les muqueuses, pas d'éruption actuelle ; est et reste sain ; aucun trouble morbide. Il se montre réfractaire à la vaccine.

Ce sont les faits de ce dernier ordre qui font l'objet de la question de la transmission intra utérine de l'immunité vaccinale. Quand le nouveau-né a eu, à la variole, il possède l'immunité vis-à-vis de la vaccine, comme sa mère, comme tout adulte qui relève de cette maladie. Quand il naît sain et non infecté, il est tantôt sensible, tantôt réfractaire à la vaccine.

« Si l'accouchement a lieu au début de l'affection, disent Auché et Delmas, pendant l'invasion ou la suppuration, le nouveau-né peut être vacciné avec succès. S'il a lieu pendant la dessiccation, l'enfant est presque constamment sensible à la vaccine ; rarement

il lui est insensible. Plus tard il est généralement réfractaire. Si l'accouchement survenant à terme a lieu pendant l'incubation, l'enfant naît sans variole et sensible au virus vaccinal.... » « L'enfant né d'une mère frappée par la variole pendant sa grossesse est le plus souvent réfractaire au virus vaccinal » dans le cas où la grossesse se continue après la variole.

**Observations de transmission intra utérine
de l'immunité post-variolique acquise pen-
dant la grossesse.**

OBSERVATION I. — Variole grave au 8^e mois. 39 jours après l'apparition de l'éruption, accouchement à terme d'un bel enfant bien portant, vacciné deux fois sans succès (Storer).

OBSERVATION II. — Variole cohérente. Accouchement à terme pendant la dessiccation d'un enfant bien portant, vacciné trois fois sans succès (Desnos).

OBSERVATION III. — Variole pendant la grossesse. Enfant sain, qui vécut, réfractaire à plusieurs vaccinations (Pennetier).

OBSERVATION IV. — Variole confluente au 7^e mois. Guérison. Accouchement à terme d'un enfant sain vacciné trois fois sans succès (Robinson).

OBSERVATION V. — Variole au 6^e mois. Accouchement à terme d'une enfant bien portante, vaccinée peu après la naissance et presque chaque année, jusqu'à 7 ans, toujours sans succès (Armand).

OBSERVATION VI. — Femme de 28 ans, variole confluente au 7^e mois. Guérison. Accouchement à terme, 70 jours après l'apparition de l'éruption. Enfant sain et bien portant, vacciné deux fois sans succès (Chambrelet).

OBSERVATION VII. — 23 ans. Variole confluente au 7^e mois. Accouchement à terme après guérison, six semaines après l'apparition de l'éruption, enfant sain, vacciné deux fois sans succès, mort à 12 jours (Chambrelet).

OBSERVATION VIII. — 5 pare. Variole confluente au 8^e mois, accouchement prématuré d'un enfant réfractaire pendant 18 mois à la vaccine, qui n'a pris normalement qu'après 5 ou 6 tentatives d'inoculation répétées à 3 mois d'intervalle à partir du 9^e mois (Charpentier).

OBSERVATION IX. — 20 ans. Variole discrète au 9^e mois. Grossesse à terme. Accouchement normal pendant la période d'éruption, 12 jours après l'apparition de l'éruption.

tion, enfant vacciné 2 fois sans succès, mort d'athrepsie à 3 semaines (Costet).

OBSERVATION X. — 26 ans. 8^e mois, varioloïde, accouchement à la période d'éruption d'un enfant sain, vacciné sans succès (Lop).

OBSERVATION XI. — 27 ans. Variole confluyente, 7^e mois, accouchement à la fin du 7^e mois d'un enfant sain, vacciné sans succès (Lop).

OBSERVATION XII. — Enfant né d'une mère varioleuse, vacciné sans succès à 2 jours, succombe quelques jours après à une entérite subaiguë (Lop).

OBSERVATION XIII. — Enfant né sain d'une mère varioleuse, vacciné 2 fois sans succès (Lop).

OBSERVATION XIV. — 24 ans. Variole au 8^e mois, accouchement à terme un mois après. Enfant né sain, vacciné 2 fois sans succès (Lop).

OBSERVATION XV. — 26 ans. Variole confluyente, accouchement au 8^e mois, enfant sain, vacciné deux fois sans succès (Lop).

OBSERVATION XVI. — 19 ans, 1 pare, varioloïde au 8^e mois : accouchement après guérison plus de 2 mois après

l'apparition de l'éruption d'un enfant sain, vacciné 2 fois sans succès (Lop).

OBSERVATION XVII. — 19 ans. Variole au 8^e mois ; accouchement prématuré 8 jours après l'apparition de l'éruption d'un enfant sain, vacciné sans succès, mort au bout de 15 jours (Lop).

OBSERVATION XVIII. — 33 ans. 1 pare, variole au 1^{er} mois : accouchement à terme, après guérison, 8 mois après l'éruption d'un enfant vacciné sans succès (Lop).

OBSERVATION XIX. — Variole légère au 6^e mois, accouchement à terme, après guérison d'une fille vaccinée sans succès 4 jours après sa naissance, à 3 mois ; avec succès à 6 mois (Lop).

OBSERVATION XX. — 26 ans. Variole cohérente au 7^e mois : accouchement à terme, après guérison, 70 jours après l'apparition de l'éruption, d'un enfant sain vacciné 2 fois sans succès à 2 mois (Auché et Delmas)

OBSERVATION XXI. — 24 ans. Variole discrète abondante au 7^e mois : accouchement à terme, après guérison, 83 jours après l'éruption, d'un enfant sain, vacciné sans succès à 1 mois 1/2 (Auché et Delmas).

OBSERVATION XXII. — 25 ans. Variole discrète au 8^e mois ; accouchement à terme après guérison, 44 jours

après l'apparition de l'éruption, d'un enfant sain vacciné sans succès 2 fois à 2 mois (Auché et Delmas).

OBSERVATION XXIII — 26 ans. Variole discrète grave au 2^e mois; accouchement à terme, après guérison, 7 mois après l'apparition de l'éruption, d'un enfant sain, vacciné 2 fois sans succès à 2 et à 4 semaines, mort à 6 mois sous l'influence d'une mauvaise alimentation (Auché et Delmas).

OBSERVATION XXIV. — Variole discrète grave, au 8^e mois; accouchement à terme, après guérison, 43 jours après l'apparition de l'éruption d'un enfant sain de 3,200 gr. vacciné 3 fois sans succès à 17 jours, à 28 jours, à 1 mois 1/2. (Auché et Delmas).

OBSERVATION XV. — Enfant sain, né à terme d'une mère varioleuse, demeuré bien portant, vacciné sans succès une heure après la naissance (Van der Willigen).

OBSERVATION XXVI. — Homme, vacciné sans succès dans son enfance; puis à 20 ans 2 fois sans succès, issu d'une mère ayant eu la variole pendant sa grossesse. Vacciné avec succès à 27 ans (Ausset).

OBSERVATION XXVI. — 23 ans. Varioloïde confluyente au 8^e mois; accouchement prématuré d'un enfant sain et bien portant, vacciné 5 fois sans succès à 16 jours, 3, 4, 5 et 6 mois; succès à 7 mois (Ausset).

OBSERVATION XXVIII. — 31 ans, varioloïde légère au 6^e mois ; accouchement à terme après guérison, 3 mois après l'apparition de l'éruption, d'un enfant sain, vacciné sans succès à 8 jours, à 2 mois, avec succès à 3 mois. (Ausset).

OBSERVATION XXIX. — 19 ans. Variole grave à 8 mois 1/2. Accouchement prématuré, le 4^e jour de la maladie d'un enfant sain, vacciné sans succès à 21 jours, à 3 mois, et tous les mois jusqu'au 9^e ; succès au 11^e mois (Ausset).

Dans ces 29 observations, le nouveau-né s'est toujours montré réfractaire à la vaccine, sans avoir jamais présenté aucune éruption, aucun signe de variole. Quatre fois il a succombé, dans le premier mois. Il s'agissait, dans un cas, d'un enfant du poids de 2,900 grammes, venu au monde en état de mort apparente, après une période d'expulsion longue et laborieuse en présentation du siège, chez une primipare : il mourut douze jours après sa naissance. Dans le second cas, l'enfant, chétif, mourut d'athrepsie au bout de trois semaines. Dans le troisième cas, où la mère avait succombé deux jours après l'accouchement, l'enfant fut enlevé par une entérite subaiguë en quelques jours. Le quatrième enfant succombe âgé de quinze jours.

Vingt observations nous renseignent sur la forme ou sur le degré de gravité de la variole maternelle. Elles se décomposent ainsi :

Varirole confluyente, 7. — Varirole cohérente, 2. — Varirole grave, 2. — Varirole discrète grave, 2. — Varirole discrète, 3. — Varioloïde, 2. — Varioloïde confluyente, 1. — Varioloïde légère, 1.

En résumé : Varirole grave, 13. — Varirole discrète, 3. — Varirole non qualifiée, 8. — Varioloïde, 4.

En ce qui concerne l'âge de la grossesse, pendant lequel évolue la varirole, nous trouvons sur 21 observations :

8^e mois, 13. — 7^e mois, 5. — 6^e mois, 2. — 1^{er} mois, 1.

Dans les cas extrêmes, l'apparition de l'éruption précède l'accouchement de quatre jours, de huit mois.

Sur 24 cas, nous observons, au point de vue de l'époque de l'accouchement :

Accouchement à terme ou près du terme.... 15

Accouchement prématuré..... 9

Enfin, les rapports de l'époque de l'accouchement avec les différentes périodes de la maladie maternelle sont déterminées, d'après les 16 cas qui soient suffisamment explicites, de la façon suivante :

Accouchement après guérison..... 13

Accouchement à la période de dessiccation.. 1

Accouchement à la période d'éruption..... 2

Restent 12 observations dans lesquelles la période de la varirole maternelle où se produit l'accouchement n'est pas précisée. Mais dans tous ces cas, la varirole de la mère est toujours manifeste, et l'éruption est toujours apparue au moment de la naissance de l'enfant. Il nous échappe seulement à quelle période de la

maladie confirmée, éruption, suppuration, dessiccation, s'effectue l'accouchement, et quelle est la proportion des cas d'immunité congénitale à chacune de ces périodes.

Un fait reste : il n'y a pas d'exemple d'immunité vaccinale congénitale chez un enfant né sain et bien portant, non varioleux, avant la période d'éruption de la variole maternelle. Ainsi J. Quirke rapporte l'observation d'une femme qui, à la fin de la période d'invasion, accoucha d'un enfant ne présentant aucun signe de la maladie ; huit heures après, elle était couverte de l'éruption caractéristique. L'enfant fut vacciné avec succès le même jour.

D'ailleurs, l'enfant né après l'apparition de l'éruption variolique chez sa mère, et bien portant d'aspect, peut dans certains cas être sensible à la vaccine. Des observations en font foi : pour l'accouchement à la période d'éruption, celles de Hennen, de G. Rigden, de Jobard, de Campbell Munro ; pour l'accouchement à la période de suppuration, les observations de Rigden, de Richmond ; pendant la convalescence, celles d'Osborne, de Rigden ; après guérison, celles de Rigden, de Cory, de van der Willigen.

Il s'agit dans ces observations de nouveaux-nés vaccinés le premier ou les premiers jours de leur vie, sauf dans celles de Rigden où la vaccination fut pratiquée à l'âge de trois à six mois. Ces derniers faits ne sauraient être concluants, l'immunité pouvant

durer quelques mois à peine et disparaître dès le troisième ou le quatrième mois. Il n'en est pas moins vrai que le fœtus peut être expulsé à n'importe quelle période de la maladie maternelle, ou traverser la variole maternelle dans tout son cours pendant sa vie intra-utérine, non seulement sans la contracter, mais sans en recevoir la moindre modification de sa réceptivité. Il peut encore naître sain et sensible à la vaccine après guérison de la mère. Toutes les formes de la variole, tous ses degrés de gravité peuvent être observés chez la mère qui donne naissance à un enfant bien portant et doué de réceptivité à la vaccine.

La durée de l'immunité vaccinale congénitale à la suite de la variole maternelle est variable. Ausset rapporte l'observation d'un jeune homme de 27 ans, vacciné pour la première fois pendant son enfance et sans succès, puis à son arrivée au régiment sans succès. Il fut revacciné 3 mois après, sans résultat. Il ne présentait sur toute la surface du corps aucune cicatrice ni de variole, ni de vaccine. Sa mère aurait contracté la variole pendant sa grossesse. Il fut vacciné avec succès à l'âge de 27 ans. Il faudrait admettre dans ce cas que l'immunité transmise aurait persisté plus de 20 ans. Dans l'observation d'Armand, elle persistait encore à 7 ans ; dans celle de Charpentier, elle disparut à 18 mois ; dans une autre observation d'Ausset, à 11 mois. Dans la majorité des cas, elle disparaît dans la première année de la vie, du 3^e au 8^e mois.

Des observations que nous avons rapportées, il ressort que :

1° L'immunité vaccinale congénitale, consécutive à une variole maternelle évoluant pendant la grossesse, et indépendante de toute variole fœtale, existe réellement ;

2° Elle est relativement rare ;

3° Toutes les formes de variole, et de varioloïde tous leurs degrés de gravité peuvent la produire ;

4° Elle s'observe quelle que soit l'époque de la grossesse où la variole évolue et où l'immunité s'acquiert, après l'apparition de l'éruption ;

5° Elle s'observe chez les enfants prématurés comme chez les enfants venus à terme ;

6° Elle ne s'observe pas quand l'accouchement a lieu aux périodes d'incubation ou d'invasion de la variole maternelle. Elle peut s'observer quand l'accouchement a lieu aux périodes d'éruption, de suppuration, de dessiccation, pendant la convalescence, après la guérison ;

7° Sa fréquence est d'autant plus grande que l'accouchement a lieu à une période plus avancée de l'évolution de la maladie, à partir de l'apparition de l'éruption ; elle atteint son plus haut degré quand l'accouchement s'effectue après la guérison ;

8° Sa durée est variable : elle s'efface au cours de la première année, en général ; elle peut persister jusqu'à 2, 3 années.

Variole de la mère avant la conception

Une femme a eu la variole. Elle en est complètement guérie depuis un temps plus ou moins long, quand elle devient enceinte. A ce moment elle possède l'immunité que lui a conférée la variole ; elle la possède encore au moment de l'accouchement. Dans ces conditions, elle peut transmettre à son enfant l'immunité qu'elle a acquise avant la conception.

La connaissance des faits de cet ordre est récente. Nous n'en avons pas trouvé trace dans la littérature médicale avant 1882, où Chambrelent, dans sa thèse, en rapporte les premiers. Cette constatation n'a rien qui puisse nous étonner, puisque la connaissance de l'hérédité de l'immunité acquise avant la conception, chez l'animal, remonte aux expériences de Toussaint en 1881.

Dubiquet en rapporte une observation, Pavlovsky une également, Lop en rapporte 4 et Auché et Delmas une seule. Au total 8 cas d'immunité post-variologique acquise avant la conception, transmise à l'enfant.

Une mère qui possède au moment de l'accouchement, l'immunité vaccinale par suite d'une variole antérieure à la conception peut transmettre cette immunité à son enfant. Sur 22 cas de cet ordre, la transmission s'est faite 8 fois, c'est-à-dire dans 36 o/o de cas, environ le tiers, Mais cette proportion varie

avec les observations : de plus de la moitié avec Lop (4 : 7) à 1 : 12 avec Auché et Delmas.

La forme de la variole maternelle, sa gravité ne sont pas déterminées, en raison de l'ancienneté de la maladie. Il s'est toujours agi de variole, dont une grave. L'immunité est antérieure de plusieurs mois, de plusieurs années à la grossesse (de quelques mois à 23 ans). La durée de l'immunité congénitale n'est pas déterminée.

Observations de transmission intra-utérine de l'immunité post-variologique acquise avant la conception.

Chambrelent : 1 femme ayant eu la variole 1 an avant l'accouchement. 1 enfant réfractaire.

Dubiquet : 1 femme ayant eu la variole 10 ans avant l'accouchement. 1 enfant réfractaire à 2 vaccinat. à 1 mois 8 jours.

Pavlovsky : 1 femme ayant eu la variole 20 ans avant l'accouchement. 1 enfant réfractaire à 1 mois 1/2.

Lop : 7 femmes ayant eu la variole, dont 4 depuis 2, 4, 15, 23 ans avant l'accouchement ; 4 enfants réfractaires.

Auché et Delmas : 12 femmes ayant eu la variole, dont 1 depuis 18 mois avant l'accouchement. 1 enfant réfractaire à 2 vaccinat., à 15 jours et 1 mois.

Variole du père avant la procréation

Le père a eu la variole. De ce fait, il possède l'immunité, depuis un temps plus ou moins long, au moment de la procréation. Il est légitime de se demander si l'état d'immunité du père exerce une influence sur la réceptivité de l'enfant à l'égard de la vaccine.

Les seules recherches faites à ce sujet sont dues à MM. Auché et Delmas (1894). L'immunité paternelle, dans dix observations, fut vérifiée et trouvée complète. L'éruption variolique, dans un cas, précédait de 12 mois environ la procréation ; dans un autre cas, elle la précédait de 12 ans ; les autres observations se rapportaient à des époques intermédiaires. Tous les enfants furent vaccinés avec succès, et l'évolution de la vaccine fut toujours normale et régulière. L'état réfractaire du père ne s'est pas transmis à l'enfant. Auché et Delmas concluent : « La variole du père paraît être sans influence sur l'état de réceptivité de l'enfant à l'égard de la vaccine. »

Variole du père et de la mère avant la fécondation.

Le père et la mère, atteints de variole à des âges, à des époques différents, possèdent l'immunité au

moment de la fécondation ; cet état d'immunité qui se maintient pendant toute la durée de la grossesse, persiste au moment de l'accouchement et longtemps après. Ces conditions sont analogues, en apparence, à celles où se trouvent les couples dans les espèces ou les races douées de l'immunité naturelle vis-à-vis de certaines maladies, et où s'effectue la transmission de l'immunité à la descendance. Auché et Delmas rapportent trois observations de cet ordre. La variole des parents précédait de 2 à 17 ans la naissance de l'enfant : celui-ci se montra toujours sensible à la vaccine.

Ainsi, l'immunité du père et celle de la mère, acquises avant la conception, qui paraîtraient devoir se renforcer et se compléter mutuellement, n'ont exercé aucune influence sur la réceptivité de l'enfant. « Il est même probable, disent Auché et Delmas, que l'immunité du père n'exerce aucune influence sur l'état du nouveau-né, et que la situation de la mère règle à elle seule l'état de réceptivité ou de non-réceptivité de l'enfant à l'égard de la vaccine. »

Dans 13 observations où l'immunité du père était en jeu et pouvait s'exercer, aucune modification de la réceptivité vaccinale du nouveau-né à terme ne put être constatée. « La variole chez le père et chez la mère avant la conception, concluent ces mêmes auteurs, n'agit pas sur l'état de l'enfant d'une façon plus efficace que la variole maternelle seule. »

Variolisation

La variolisation, en usage au XVIII^e siècle est aujourd'hui abandonnée pour la vaccination. Elle se comporte vis à vis du fœtus, d'une manière analogue à la variole. L'inoculation de la variole à une femme enceinte peut déterminer chez le fœtus la même éruption que chez sa mère. D'après Bollinger, les femmes enceintes variolisées mettaient quelquefois au monde des enfants porteurs de cicatrices de variole, et on aurait proposé, au siècle dernier, d'inoculer le fœtus par l'intermédiaire de la mère. La variolisation était contr'indiquée chez la femme enceinte « on doit, écrivaient Dezoteux et Valentin, exclure les femmes grosses, parce qu'il y a des risques à courir pour la mère et pour l'enfant, malgré qu'on ait observé que plusieurs aient été inoculées sans inconvénient ».

Dans une observation de Turnbull (1795) une femme enceinte variolisée au 7^e mois, mit au monde un enfant porteur de pustules légitimes. Chaigneau rapporte d'après un journal anglais l'observation de deux femmes enceintes inoculées de la variole qui accouchèrent à terme de deux enfants bien portants, inoculés avec succès à l'âge de 3 ans.

La variolisation de la femme enceinte pourrait conférer l'immunité au fœtus sans produire d'éruption chez lui. Seaton, cité par Illoway, en rapporte une observation : « Un jeune garçon, dont les parents

avaient été inoculés de la variole, reçut 6 inoculations qui échouèrent. Un même nombre d'inoculations vaccinales fut alors pratiqué, sans succès ».

Le fait est unique, mais il est vraisemblable que l'inoculation de la variole à la femme enceinte peut avoir sur la réceptivité vaccinale du nouveau-né, la même influence que la variole ou la vaccine.



Vaccination

Historique

L'idée d'une influence possible de la vaccination de la femme enceinte sur le fœtus dans l'utérus est ancienne et remonte à Jenner. La question de la transmission intra utérine de l'immunité post-vaccinale s'ouvre sur la première publication de Jenner (1798). Elle a traversé plusieurs phases. Deux périodes doivent être distinguées : la première va du début du siècle à 1874, la seconde de 1874 à 1898.

Première période

C'est la période où la question ne reçoit pas de contribution probante, faute de documents suffisants. C'est la période de l'observation clinique insuffisante.

Deux courants contraires s'y dessinent. Les uns, à la suite de Jenner, pensent que l'immunité de la mère ne peut couvrir le fœtus, les autres pensent que la vaccination de la mère peut protéger l'enfant.

Jenner s'appuyait sur une observation de Gervis (1808). Une femme enceinte vaccinée avec succès

pendant une épidémie de variole et demeurée bien portante, mit au monde, 5 semaines après sa vaccination et un mois après s'être exposée à la contagion de la variole épidémique, et de la variole inoculée à ses autres enfants, un enfant porteur de pustules varioliques. En 1839, K. J. Tellegen, de Groningue, rapporte un cas analogue : Une femme jamais vaccinée, s'expose à la contagion de la variole au 9^e mois de sa grossesse. Elle est alors vaccinée avec succès, reste bien portante et met au monde un enfant porteur de pustules de variole qui fut vacciné sans succès. En 1842, Gérardin observe un cas semblable. Tellegen, se fondant sur ces faits, rejette toute influence de l'immunité maternelle sur le fœtus. « Si le virus variolique a atteint le fœtus, sans infecter la mère, c'est la preuve que le vaccin qui a détruit chez la mère toute réceptivité vis à vis de la variole, l'a laissée complètement intacte chez le produit de conception. »

Pour les auteurs qui soutenaient cette opinion, la vaccine ne se transmettait pas au fœtus, tandis que la variole se transmettait fréquemment. La raison de cette différence, ils la trouvaient dans la virulence plus forte, dans la puissance de diffusion plus rapide du contagé variolique.

Cependant, vers la même époque, une opinion contraire avait été émise. On savait que la variole et la variolisation de la femme enceinte pouvaient déterminer une éruption de même nature, de même forme sur le corps du fœtus. Par analogie, « certains praticiens du commencement du siècle, d'après Chaigneau,

prétendaient que la vaccine inoculée à une femme pendant sa grossesse, et donnant lieu à la formation de pustules, pouvait se transmettre au fœtus, en déterminant chez lui des pustules semblables, et, ce qui peut paraître bizarre, à l'endroit même où les portait sa mère ».

Un exemple en est consigné dans les Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar de 1817. Une femme, vaccinée avec succès neuf jours avant son accouchement, mit au monde un enfant qui, au bout de quelques jours, présenta des boutons vaccinaux réguliers, en même nombre et sur les mêmes points que les avait la mère. Il s'agissait évidemment d'une inoculation accidentelle et passée inaperçue, de l'enfant. Cette observation, citée par Chaigneau, par Siebold, Eimer, Gast, représente la première forme, grossière, il est vrai, qu'a revêtue l'idée de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale. Elle attira l'attention sur cet ordre de faits, et le commentateur anonyme du Journal des Progrès des Sciences médicales, écrivait, après l'avoir rapportée : « Ce fait, s'il a été bien observé, serait une des plus fortes preuves à l'appui de la transmission des virus de la mère à l'enfant. Il est à désirer que les personnes qui sont à même de répéter cette expérience, aussi innocente que curieuse, veuillent bien le faire dans l'intérêt de la science ».

Vers la même époque, la Gazette de Santé (25 nov. 1823) publiait une observation qui était présentée comme devant prouver que la vaccine pratiquée

pendant la grossesse peut étendre son influence préservatrice de la mère au fœtus.

Chaigneau, dans sa thèse (1847), en présence des résultats aussi discordants que ceux auxquels on était arrivé depuis le commencement du siècle, se tenait sur une réserve prudente et évitait de se prononcer.

Tel était l'état de la question vers le milieu du siècle ; tel il resta encore, sans progresser, jusqu'en 1874, pendant toute la première période.

Deuxième Période.

C'est la période de l'observation clinique suffisante, et des recherches systématiques. L'observation de Underhill en marque le début (1874). Les recherches de Cornelius Kollock lui sont antérieures (1863, 1864), mais elles n'ont été publiées qu'en 1889. Cette période comprend l'observation d'Underhill, les leçons de Bollinger, les observations de Perroud (1879), les recherches de Burckhardt (1879), de Gast (1879), de Behm (1882), Truzzi (1882), Chambrelent (1882), Max Wolff (1888), Cornelius Kollock (1889), Dubiquet (1890), Rosa Pavlovsky (1891), Lop (1893) et d'Ausset (1896), les observations de Shuter (1898), de Stewart Lockie (1899) et de Fulton (1899).

Bollinger admet théoriquement la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale. Underhill, Perroud, Burckhardt, Behm, Chambrelent, Kollock, Dubiquet, Pavlovsky, Lop et Ausset, Shuter et Fulton

l'établissent en réalité. Les recherches de Gast, Truzzi, Max Wolff, Lockie donnent des résultats négatifs. Chambrelent, le premier, distingue nettement les cas où l'immunité est acquise pendant la grossesse, de ceux où elle est antérieure à la conception, distinction entrevue et indiquée théoriquement par Stiebel en 1876.

Le rôle de la mère dans la transmission de l'immunité vaccinale au fœtus a seul été étudié. L'influence de l'immunité paternelle ne l'a pas été. Il n'y a pas de raison pour supposer qu'elle est autre ou plus grande dans la vaccine que dans la variole. Si le père qui possède l'immunité post-variolique engendre des enfants dont la réceptivité est complète, il n'y a pas de raison pour que ses enfants fassent preuve d'une moindre réceptivité, s'il doit son immunité à la vaccine.

Exposé des faits

Les faits sont relatifs à l'immunité de la mère. Cette immunité peut avoir été acquise à la suite d'une vaccination positive pratiquée pendant la grossesse ; elle peut avoir été acquise avant la conception à la suite d'une vaccination plus ou moins ancienne. Les faits du dernier ordre ne font pas l'objet d'études séparées, ils sont rapportés accessoirement, parfois même méconnus,

.

L'ensemble de ces faits est dénommé par Chamberlent vaccination congénitale, « immunité plus ou moins considérable qui peut résulter pour un produit de la vaccination qui a été pratiquée chez sa mère avant sa naissance. »

Nous exposerons d'abord la vaccination pendant la grossesse et son influence sur la réceptivité du fœtus, ensuite la vaccination antérieure à la grossesse dans son action sur le même état.

Vaccination pendant la grossesse

L'influence de la vaccination pendant la grossesse sur le produit de conception est seule visée dans toutes les recherches. Bollinger a appliqué à cet ordre de faits l'expression de « vaccination intra-utérine. » Il faut entendre par là, d'après Burckhardt, « la question de savoir s'il est possible, par la vaccination de la femme enceinte, de rendre son enfant réfractaire à la vaccine et éventuellement aussi à la variole. » D'Espine la définit l'« immunité vaccinale qui peut être conférée au fœtus par la mère, quand elle est vaccinée avec succès dans le cours de la grossesse » et Rosa Pavlovsky « la vaccination opérée sur une femme enceinte dans le but de conférer l'immunité au fœtus ». C'est la question de la transmission de la mère au fœtus *in utero* de l'immunité post-vaccinale acquise pendant la grossesse.

Le 26 décembre 1874, A.-S. Underhill publiait sous le titre d' « Influence de la vaccination sur le fœtus dans l'utérus », la première observation positive et probante de transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale. Une femme vaccinée dans l'enfance, fut revaccinée avec succès au huitième mois d'une grossesse ; 48 jours après elle accouche d'une fille qui fut vaccinée deux fois sans succès à l'âge de 3 mois et 4 mois.

Cette observation éveilla l'attention de Bollinger, dont les leçons devaient être le point de départ des travaux allemands. Mais, dès sa publication, E.-T. Burton lui opposait des faits contraires ; femmes vaccinées à différentes périodes de leur grossesse, sans un seul cas d'insuccès chez leurs enfants.

En décembre 1875, Stiebel, de Francfort, posait en termes précis la question de la vaccination intra-utérine et appelait des recherches.

Ce fut surtout Bollinger, dans deux leçons faites pendant l'hiver 1867 77 à l'Institut de pathologie de Munich qui attira l'attention sur la question. Après avoir étudié la variole et la clavelée, et leur transmission au fœtus dans l'utérus, il disait : « Nous savons que le virus variolique peut parfaitement traverser, dans la plupart des cas, la barrière placentaire, et que le sang des vaccinés contient le virus vaccinal, dans un état de très grande dilution, il est vrai, il est donc permis d'admettre *a priori* que le fœtus, chez la femme enceinte vaccinée avec succès, participe généralement à l'infection. » Cette hypothèse, Bollinger l'appuie sur

trois ordres de faits, cliniques, statistiques, expérimentaux :

1° L'observation d'Underhill ; 2° le nombre des sujets chez lesquels la première vaccination échoue ; 3° les expériences de Rickert, Ackermann et Roloff, relatives à des moutons réfractaires nés de mères atteintes de clavelée ou clavelisées pendant la gestation.

Bollinger suppose que lorsque la mère est vaccinée ou revaccinée avec succès pendant la grossesse le fœtus peut l'être également. Mais la vaccination de la mère échoue-t-elle, on ne peut guère s'attendre à la vaccination intra-utérine. Le nombre relativement faible des enfants réfractaires permettrait de penser que le fœtus ne participe pas à l'immunité de sa mère contre la variole ou la vaccine, que prouve l'insuccès de la revaccination. Dans les cas de vaccination infructueuse des femmes enceintes et d'une façon générale, il propose de recourir à la vaccination sous-cutanée ou intra-veineuse avec le vaccin ou le sang de vacciné pour immuniser le fœtus dans l'utérus.

La seconde observation de vaccination intra utérine est due à Richerand ; elle fut communiquée par Perroud à la Commission de vaccine de Lyon (1879). Une femme revaccinée avec succès un mois avant le terme de sa grossesse, met au monde un bel enfant bien portant, vacciné sans succès à quatre reprises à quelques mois et à 4 ans.

En 1879, sont publiées les recherches systémati-

ques de Burckhardt et de Gast, qu'avaient suscitées les leçons de Bollinger.

Burckhardt (1879), à Bâle, vaccina 8 femmes enceintes au 8^e et au 9^e mois. et leurs enfants du 1^{er} au 6^e jour.

« Les enfants de 4 femmes qui avaient été revaccinées avec succès complet, furent tous vaccinés sans succès. Un de ces enfants fut revacciné sans succès au bout de 6 mois, les témoins correspondant aux 3 autres présentèrent un résultat positif. »

« Les enfants de 2 femmes qui avaient revaccinées avec un résultat incomplet, mais pas absolument négatif, furent tous deux vaccinés sans succès. L'un des enfants témoins fut vacciné avec succès, l'autre sans succès ; cette dernière inoculation avait été faite avec un vaccin peut-être un peu trop ancien. Des enfants de deux femmes revaccinées sans aucun résultat avec de bonne lymphé, l'un fut vacciné sans succès (pas de témoin correspondant), l'autre avec beau succès ; la mère de ce dernier avait été revaccinée cinq ans auparavant avec plein succès. »

Deux femmes enceintes, réfractaires à la vaccination ordinaire, furent vaccinées par voie sous-cutanée ; leurs deux enfants furent vaccinés sans succès.

Gast (1879), à Strasbourg, vaccine 16 femmes enceintes depuis le 6^e mois de la grossesse, et leurs 16 enfants, du 1^{er} au 9^e jour. 11 femmes présentèrent une vaccine modifiée ; 5 une vaccine parfaite. Il n'y eut pas d'échec complet. La vaccination donna chez tous les nouveaux-nés un résultat idéal, aussi bien chez ceux dont les mères avaient présenté une immunité relative, que chez ceux dont les mères avaient présenté une réceptivité parfaite. De plus, il n'y eût aucune

différence dans la réaction inflammatoire secondaire, la rougeur et l'infiltration de la peau autour des pustules chez les enfants, qu'ils fussent nés de mères vaccinées avec succès idéal, succès modifié, sans succès, ou même pas du tout vaccinées.

En présence des résultats opposés obtenus par Burckhardt et par Gast, Lothar Meyer pouvait écrire en 1880, que la question du passage du virus vaccinal à travers les vaisseaux du placenta était encore ouverte. En 1882, paraissent les travaux de Behm, en Allemagne, de Truzzi en Italie, et la thèse de Chamberlent en France.

Behm (1882), à Berlin, vaccine 47 femmes enceintes et 33 enfants. Des 33 mères dont les enfants furent vaccinés, 22 étaient au 9^e mois, 10 au 8^e, et une au 7^e mois de la grossesse. 22 furent vaccinées avec succès complet, 7 avec succès modifié, 4 sans succès.

Des enfants vaccinés du 1^{er} au 7^e jour après la naissance, 25 le furent avec succès, 8 sans succès. 6 échecs sont dus à un vaccin inactif.

« Les enfants des 4 femmes vaccinées sans succès sont vaccinés avec succès. Les deux enfants vaccinés sans succès avec une lymphé active étaient issus de mères vaccinées l'une 14 jours, l'autre 21 jours avant l'accouchement, qui avaient présenté chacune 12 pustules, succès idéal. Des 21 enfants vaccinés avec succès, 15 étaient nés de mères vaccinées avec succès complet, 6 de mères vaccinées avec un succès modifié ».

Aucune influence de la vaccination maternelle, que le résultat en fût parfait, modifié, ou négatif, sur le développement des pustules vaccinales, et d'une façon générale sur les caractères de la vaccine des nouveaux-nés, ne put être constatée.

En Italie, Truzzi (1882) vaccine 20 femmes enceintes, 3 au 7^e mois, 7 au 8^e mois, 10 au 9^e mois, de 2 à 95 jours avant l'accouchement. Il y eut 14 vaccines parfaites, 5 vaccines modifiées, et un insuccès. La vaccination réussit chez tous les nouveaux-nés. L'évolution des boutons vaccinaux ne présenta chez eux aucune différence d'avec ce qu'elle est dans les cas ordinaires. Cependant, les femmes chez lesquelles le nombre des inoculations réussies était le plus grand donnèrent naissance à des enfants chez lesquels le nombre des inoculations négatives fut le plus considérable. Les femmes vaccinées avec un succès modifié mirent au monde des enfants qui présentèrent le plus grand nombre d'inoculations réussies.

Chambrelent (1882), à la Maternité de Bordeaux, vaccine 40 femmes, déjà vaccinées ou revaccinées, au dernier mois de leur grossesse. Chez 33, le vaccin échoua, chez 7, il réussit bien. 4 enfants issus de ces dernières se montrèrent réfractaires, proportion de 4 %.

L'influence de la vaccination de l'ascendant sur la réceptivité de l'enfant pourrait se traduire tantôt par l'immunité complète de l'enfant, tantôt par une simple diminution de l'aptitude à la vaccination : un nouveau-né de mère jamais vaccinée présenta des pustules qui prirent des proportions considérables.

Le professeur Max Wolff, à l'Institut de Pathologie de Berlin, vaccine 20 femmes enceintes et leurs enfants (1888). 13 femmes étaient au 9^e mois, 5^e au 8^e, 2 au 7^e mois. Le

plus court intervalle de temps entre la vaccination de la femme et l'accouchement fut de six jours, le plus long fut de 78 jours. Les autres observations se rapportent à des époques intermédiaires. 11 femmes présentèrent une vaccine parfaite, 6 une vaccine modifiée, 3 un résultat négatif. Les nouveaux-nés furent tous vaccinés avec succès du 1^{er} au 6^e jour de la naissance, pas une incision ne demeura stérile. Aucune influence de la vaccination maternelle sur les résultats de la vaccination de l'enfant ne put être notée.

Cornélius Kollock (1889) communique les résultats de ses recherches à la 14^e réunion annuelle de « the Amer. Gynécol. Society » à Boston. Il vaccine 36 femmes enceintes le plus souvent au 6^e, 7^e et 8^e mois, dans quelques cas au 3^e, 4^e et 5^e mois de la grossesse. C'étaient 14 primipares et 22 multipares. 21 nouveaux-nés se montrèrent réfractaires à la vaccine.

14 multipares, 5 enfants réfractaires, soit un peu plus du tiers.

22 multipares, 16 enfants réfractaires, soit plus des trois cinquièmes.

« Les primipares, dont les enfants furent vaccinés sans succès, étaient celles qui avaient été vaccinées dans une période avancée de la grossesse, toutes après le 8^e mois ou plus, aucune avant le 7^e mois.

Les multipares vaccinées à une période peu avancée de la gestation, à 5 mois, 5 mois 1/2 et 6 mois, dont les enfants furent vaccinés sans succès, avaient un grand nombre de grossesses. »

Dans la discussion qui suivit la communication de Kollock, le Docteur Sawyer, de Chicago, confirme les

résultats précédents, d'après une expérience de 10 ans de vaccination sur plusieurs milliers d'enfants. Sawyer rencontra des enfants qui ne purent être vaccinés avec succès, à 20 reprises différentes ; ils étaient nés de mères qui pendant leur grossesse avaient été vaccinées ou avaient habité une maison où s'étaient produits des cas de variole. Ce fait serait connu, d'après Sawyer, non seulement des médecins vaccinateurs, mais aussi d'une certaine classe du peuple en Amérique.

Dubiquet (1890) à la Maternité de Lille, vaccine 50 femmes enceintes avec succès, sur 75 femmes enceintes observées. Dans 26 cas, la vaccination de la mère fut pratiquée dans les 5 jours qui précéderent l'accouchement. Dans 49 cas, la vaccination de la mère, avec ou sans succès fut faite du 6^e au 114^e jour avant l'accouchement. Sept enfants de mères vaccinées avec succès se montrèrent réfractaires. L'insuccès de la vaccination serait dû à des inoculations insuffisantes, sauf dans un cas où la vaccination de la mère précéda l'accouchement de 25 jours.

Rosa Pavlovsky (1891) à l'hôpital Saint-Louis, vaccine 8 femmes enceintes, déjà vaccinées avec succès. 3 de leurs enfants, nés de 10 jours à 1 mois après la vaccination maternelle, se montrent réfractaires. Dans une observation, la mère, vaccinée avec succès dans le cours d'une grossesse antérieure, et ayant alors mis au monde un enfant réfractaire, redevenue enceinte 2 ans après, et vaccinée sans succès donne naissance à un enfant sensible à la vaccine.

Lop (1893) à la Maternité de Marseille, vaccine 103 femmes enceintes, 35 primipares et 67 multipares, entre la 34^e

et la 36^e semaine de la grossesse, de 15 à 35 jours avant l'accouchement. 80 femmes furent vaccinées avec succès ; 71 donnèrent naissance à des enfants vivants ; 14 nouveaux-nés furent vaccinés avec succès, 57 sans succès, proportion de 76 pour 100.

Ausset (1896) vaccine des femmes enceintes vers la fin du 8^e mois, ou au commencement du 9^e ; les enfants étaient vaccinés dans les premiers jours de leur vie. 8 enfants se montrèrent réfractaires au vaccin.

Shuter (1898), Fulton (1899) rapportent le premier une, le second trois observations de transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant. Stewart Lockie (1899) n'a pas constaté cette transmission.

Observations de vaccination intra-utérine

Underhill. — 1 femme vaccinée avec succès au 8^e mois, 48 jours avant l'accouchement ; 1 enfant réfractaire à 3 et 4 mois à 2 vaccinations.

Richerand. — 1 femme vaccinée avec succès au 8^e mois, 30 jours avant l'accouchement ; 1 enfant réfractaire à 4 vaccinations à 4 et 5 ans.

Burckhardt. — 10 femmes vaccinées au 8^e et 9^e mois, 8 par inoculation sous épidermique, dont 4 succès complet, 4 enfants réfractaires, dont 1 au 6^e mois, et 2 succès incomplets, 0 réfractaire ; 2 femmes vaccinées par injection sous-cutanée, 2 enfants réfractaires.

Gast. — 16 femmes vaccinées, du 6^e au 9^e mois, 2 à 107 jours avant l'accouchement ; 5 vaccine typique, 11 vac-
Coulomb

cine modifiée. Aucun enfant réfractaire (6 incisions) (lymphe humaine).

Behm. — 33 femmes vaccinées, au 7, 8, 9^e mois, de 1 à 66 jours avant l'accouchement ; 22 vaccine typique, 7 vaccine modifiée (12 incisions) ; 25 enfants vaccinés avec succès ; 2 réfractaires (12 incisions) (lymphe humaine).

Truzzi. — 20 femmes vaccinées, au 7, 8, 9^e mois, de 2 à 95 jours avant l'accouchement ; 14 vaccine typique, 5 vaccine modifiée (4 incisions) ; enfants vaccinés avec succès. Aucun réfractaire (8 incisions).

Chambrelent. — 40 femmes vaccinées, 7 vaccinées avec succès, au 9^e mois, de 4 à 21 jours avant l'accouchement ; 4 enfants réfractaires.

Wolff. — 20 femmes vaccinées, au 7, 8 et 9^e mois, de 6 à 78 jours avant l'accouchement ; 11 vaccine typique, 6 vaccine modifiée (8-12 incisions). Aucun enfant réfractaire (6 incisions), lympe humaine.

Kollock. — 36 femmes vaccinées, du 3^e au 8^e mois, avec succès. 21 enfants réfractaires à plusieurs vaccinations.

Dubiquet. — 75 femmes vaccinées, au 5, 6, 7, 8^e mois, 6 à 114 jours avant l'accouchement ; 50 avec succès. 7 enfants réfractaires.

Pavlovsky. — 15 femmes vaccinées, 8 avec succès, au 8^e et 9^e mois, de 10 à 60 jours avant l'accouchement ; 2 enfants réfractaires (vaccin animal).

Lo. — 92 femmes vaccinées, au 8^e et 9^e mois, de 15 à 35 jours avant l'accouchement ; 80 avec succès. 57 enfants réfractaires (vaccin animal et variolo-vaccin).

Ausset. — 8 femmes vaccinées avec succès au 5^e, 8^e et 9^e mois. 8 enfants réfractaires à 1 à 4 vaccinations de 3 à 13 mois.

Shuter. — 1 femme vaccinée avec succès au 6^e mois.
1 enfant réfractaire.

Fulton. — 3 femmes vaccinées avec succès au 5^e, 6^e,
7^e mois ; 3 enfants réfractaires à 3 à 5 vaccinations à 3 mois
(vaccin animal).

Tels sont les résultats des recherches qui ont été
faites sur la vaccination intra-utérine. Underhill,
Burckhardt, Perroud, Behm, Chambrelent, Kollock,
Dubiquet, Mlle Pavlovsky, Lop, Ausset, Shuter
et Fulton ont observé des faits d'immunité vaccinale
congénitale chez des enfants nés de mères vaccinées
avec succès pendant leur grossesse. Bollinger et
Hervieux l'admettent. Gast, Truzzi, Max Wolff,
Lockie n'ont point constaté d'immunité vaccinale du
nouveau-né dans leurs expériences : ils la rejettent.

Parmi les observateurs qui ont constaté son
existence, de grandes différences apparaissent sur la
fréquence relative des cas de vaccination intra utérine.
Behm la trouve 1 fois sur 29 cas, soit un peu plus de
3 %, et Lop 57 fois sur 80 cas observés.

Burckhardt	8 fois sur 10, soit :	80 %.	des cas
Behm	1 — 29, —	3,44 %.	—
Chambrelent	4 — 7, —	57 %.	—
Kollock	21 — 26, —	38 %.	—
Dubiquet . . .	7 — 50, —	12 %.	—
Pavlovsky . .	2 — 8, —	25 %.	—
Lop	57 — 80, —	71 %.	—

La proportion variable suivant les observateurs,
oscille entre les limites extrêmes de 3 % et de 71 %.

Au total : 114 enfants réfractaires nés de 234 mères vaccinées avec succès pendant la grossesse. Cette proportion est de beaucoup au-dessus de la réalité.

Vaccination avant la conception

Lorsqu'une femme qui a été vaccinée ou revaccinée avec succès devient enceinte et qu'elle possède l'immunité de ce fait au moment de la conception et à celui de l'accouchement, elle peut donner naissance à un enfant réfractaire à la vaccine. L'immunité post-vaccinale acquise avant la grossesse peut se transmettre de la mère au fœtus dans l'utérus, comme se transmet l'immunité acquise pendant la gestation.

La connaissance du fait est récente ; l'idée lui est antérieure. Stiebel, en 1876, paraît l'avoir entrevue. Bollinger la rejette au nom de raisons théoriques. Le premier fait est rapporté par Burckhardt qui ne semble pas en avoir vu la signification exacte. C'est Chamberlent qui a distingué ces faits de ceux de « Vaccination intra utérine » proprement dite, comme il l'avait établi pour la variole.

Behm vaccina 4 femmes enceintes sans succès ; Truzzi, une ; Max Wolff, trois ; ces femmes possédaient l'immunité vaccinale du fait d'une vaccination antérieure à la grossesse et plus ou moins ancienne. Leurs enfants furent sensibles à

la vaccine, et aucune modification de leur réceptivité ne put être constatée.

Burckhardt rapporte la première observation d'immunité vaccinale congénitale chez un enfant né d'une mère vaccinée sans succès pendant sa grossesse et deux observations où la mère trouvée réfractaire fut inoculée par voie sous-cutanée, les deux enfants se montrèrent réfractaires.

Chambrelent observe 31 femmes enceintes, déjà vaccinées et revaccinées, n'ayant pas eu la variole, chez lesquelles le vaccin échoua. Trois enfants se montrèrent réfractaires, proportion de un dixième.

Dubiquet, sur 25 cas d'insuccès de la vaccination chez la mère, observe 7 enfants vaccinés infructueusement.

Rosa Pavlovsky rencontre 6 femmes enceintes réfractaires et pas un seul enfant vacciné sans succès.

Lop vaccine sans aucun résultat 5 femmes déjà vaccinées et revaccinées, mais n'ayant jamais eu la variole. Trois enfants se montrent réfractaires.

Ausset observe un cas analogue, très intéressant :

« Femme de 26 ans, revaccinée avec succès au 5^e mois d'une première grossesse. Son enfant est vacciné sans succès à l'âge de 3 mois ; revacciné à 6 mois avec succès. Elle redevient enceinte 4 ans après : l'enfant est inoculé successivement à 2 mois, à 6 mois, à 11 mois, toujours sans succès. Au 20^e mois, il a 6 pustules. »

L'immunité s'est donc transmise à deux enfants de grossesses successives.

Au total, 15 cas d'immunité vaccinale congénitale de l'enfant né de mère ayant acquis l'immunité par le fait d'une vaccination antérieure à la concep-

tion, sur 74 femmes se trouvant dans cette condition, soit environ 1 sur 5. Mais il importe de remarquer que la proportion est variable d'un observateur à l'autre. Nulle chez plusieurs, elle est des $\frac{3}{5}$ avec Lop, de moins de $\frac{1}{4}$ avec Dubiquet, de $\frac{1}{10}$ avec Chambrelent.

Ce qui est intéressant à constater, c'est l'ancienneté de l'immunité maternelle. La mère peut transmettre à son enfant une immunité qu'elle a acquise depuis plus de 30 ans. L'immunité de l'enfant, à son tour, peut persister au 11^e mois après la naissance.

Observations de transmission intra-utérine de l'immunité post-vaccinale acquise avant la conception.

	Femmes réfractaires	Enfants réfractaires
Burckhardt....	2	1
Behm.....	1	0
Truzzi	1	0
Chambrelent ..	31	3
Wolff	3	0
Dubiquet	25	7
(dont un vacciné 2 fois sans succès au 1 ^{er} et 5 ^e jour ; un vacciné 3 fois sans succès à 1, 4, 8 jours).		
Pavlovsky.....	6	0

Lop : 5 femmes réfractaires, dont 3 depuis 17, 23, 31 ans ;
3 enfants réfractaires.

Ausset : 1 femme réfractaire depuis 4 ans ; 1 enfant
vacciné 3 fois sans succès à 2, 7, 11 mois, avec succès à 20
mois.



Exposé des théories

Les faits de transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant ont été interprétés par les observateurs. Ils se sont demandé, par quelles causes, l'immunité maternelle se transmet au fœtus, et comment s'effectue cette transmission. De là une double série d'interprétations, les unes relatives à l'étiologie, les autres relatives au mécanisme de la transmission.

Etiologie de la transmission de l'immunité

Trois circonstances ou conditions principales ont été déterminées et données comme pouvant tenir sous leur dépendance la transmission intra-utérine de l'immunité. Ce sont :

- 1° L'âge de l'immunité ;
- 2° L'intensité de l'immunité ;
- 3° Le nombre des grossesses antérieures.

1° *Age de l'immunité.* — Plus la variole ou la vaccination serait antérieure à la naissance de l'enfant, se rapprocherait du moment de l'accouchement, plus l'immunité serait d'acquisition récente, plus souvent le nouveau-né se montrerait réfractaire. Toutefois, il importe que l'évolution de la vaccine soit complètement terminée au moment de l'accouche-

ment, et que celle de la variole, à ce moment-là, ait dépassé la période d'éruption, pour que l'immunité, pleinement constituée, puisse se transmettre. Tous les observateurs ont signalé que l'époque la plus favorable pendant laquelle il fallait vacciner la femme pour vacciner le fœtus dans l'utérus, était la seconde quinzaine du huitième mois et la première du neuvième mois. Et, de fait, presque toutes les observations positives de vaccination intra-utérine se rapportent à cette période. Un cas de Rosa Pavlovsky paraît significatif à cet égard, et ferait ressortir l'influence de l'âge de l'immunité maternelle.

Une femme vaccinée dans le cours d'une première grossesse, avec succès, mit au monde un enfant réfractaire ; devenue enceinte deux ans plus tard, elle fut revaccinée sans succès et donna naissance à un enfant sensible à la vaccine. Cornélius Kollock a insisté particulièrement sur le rôle de ce facteur, déjà mis en évidence par Behm.

2° *Intensité de l'immunité.* — L'immunité aurait d'autant plus de chances de se transmettre qu'elle serait plus forte. Cette intensité serait sans doute en rapport avec l'âge, une immunité ancienne étant en général incomplète, mais elle dépendrait surtout de la forme de la variole ou de la vaccine génératrice. Les varioles confluentes et graves, les vaccines à pustules typiques laisseraient à leur suite un état d'immunité plus profonde que les varioloïdes ou les vaccinoïdes. Et, de fait, la majorité des cas d'immunité transmise, post-variolique, concernent des formes

graves ; la presque totalité des cas semblables dans la vaccine ont trait à une vaccination avec plein succès, si toutefois l'on doit tenir compte de trois cas, deux de Burckhardt, un de Lop, où il s'agissait d'une vaccine modifiée.

3° *Nombre des grossesses antérieures.* — Cornélius Kollock fait intervenir ce facteur dans la transmission intra-utérine de l'immunité, concurremment avec celui de la période de la gestation pendant laquelle la mère a été vaccinée. Dans ses recherches, plus des $\frac{3}{5}$ des multipares transmettent leur immunité à leurs enfants ; tandis que moins de $\frac{1}{3}$ des primipares seulement la transmet. « Plus la grossesse approche du terme, dit-il, plus la circulation utéro-placentaire est active et vigoureuse ; et il est reconnu, je crois, que le nombre et le calibre des vaisseaux qui servent au développement du fœtus augmentent à chaque grossesse successive. C'est l'opinion de quelques auteurs que la tendance à l'hémorragie *post-partum* est à son plus haut degré chez les femmes qui ont eu le plus grand nombre d'enfants ».

L'influence de l'âge de la mère, de son tempérament, de sa constitution, des conditions hygiéniques où elle se trouve placée, de son état de santé ou de maladie, de l'accouchement prématuré ou à terme sur la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale, n'a pas été signalée. D'ailleurs, ces circonstances seraient comprises dans les précédentes, dans la mesure où elles peuvent intervenir non directement sur la transmission elle-même, mais indirecte-

ment, par la possibilité d'une modification apportée à l'état d'immunité maternelle.

Mécanisme de la transmission de l'immunité

Il faut distinguer l'immunité post-variolique ou post-vaccinale acquise pendant la gestation de celle acquise avant la conception. Dans le premier cas, il y a infection actuelle de la mère ; dans le second cas, toute infection a depuis longtemps disparu.

Immunité acquise pendant la gestation

La transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale acquise pendant la gestation a reçu une triple interprétation :

- 1° Passage du virus de la mère à l'enfant ;
- 2° Passage des produits microbiens ;
- 3° Action du sérum maternel immunisant.

1° *Passage du virus de la mère à l'enfant.* — Le microbe, encore inconnu, de la variole ou de la vaccine, charrié dans le sang de la mère, franchirait la barrière placentaire, irait infecter l'enfant. Le fœtus serait atteint dans l'utérus d'une variole ou d'une vaccine légitime, mais sans exanthème. On sait, en effet, que l'exanthème n'est pas un élément indispensable de l'infection variolique, et d'autre part, que « d'une façon générale, une éruption varioleuse est d'autant moins confluyente que la partie est plus à

l'abri de l'air » (Chambrelent). Le nouveau-né posséderait donc l'immunité au même titre que sa mère, au même titre qu'un sujet vacciné ou varioleux.

Cette interprétation est la première émise. Elle correspond à l'opinion des anciens auteurs. Desnos, qui l'a émise le premier explicitement dans son observation, rejette cette hypothèse d'une variole *in utero*, légère, n'ayant pas laissé de traces, « comme ne s'appuyant sur aucune des circonstances de l'observation. »

Pour Bollinger, « il faut admettre que l'enfant a eu dans l'utérus une variole sans exanthème », et à sa suite, Burckhardt, Gast, Behm, Truzzi expriment une opinion semblable.

Chambrelent admet bien que l'enfant peut avoir eu une variole sans exanthème, mais il ne pense pas que ce soit nécessaire : « Est-il à dire que tout enfant qui viendra au monde non porteur de pustules varioleuses n'ait pas eu cette affection ? Je ne crois pas qu'on puisse l'affirmer, surtout étant donné des cas parfaitement certains où des enfants nés dans ces conditions se sont montrés réfractaires à toute tentative de vaccination... L'immunité (de l'enfant) peut tenir évidemment à ce qu'il aura été atteint de variole dans l'utérus, mais ce n'est pas une conséquence absolue de ce fait. » Max Wolff et Kollock admettent le passage du virus.

Dubiquet pense que le fœtus peut acquérir l'immunité *in utero* dans le cas de variole de la mère, mais seulement « quand il se forme au niveau du pla-

centa des lésions qui permettent l'arrivée au fœtus lui-même des agents pathogènes. »

Hervieux dit : « On peut considérer l'immunité vaccinale observée chez l'enfant, comme la preuve d'une atteinte variolique intra-utérine, atteinte insuffisante pour se manifester par une éruption caractéristique, mais pourtant susceptible, comme les vaccinations de virus atténués, de modifier le terrain, de manière à empêcher durant quelque temps le développement complet de virus analogues. »

Pour Ollivier, l'enfant peut avoir été variolisé *in utero*, la mère ayant eu pendant sa grossesse une varioloïde passée inaperçue.

De même, Lop admet l'action directe des germes infectieux empruntés par le fœtus à la mère : « Ces germes pourront se manifester de deux façons : tantôt l'enfant présentera quelques jours après sa naissance une éruption variolique accompagnée des symptômes généraux propres à la variole, tantôt une sorte de vaccination qui rendra l'enfant inapte à contracter cette affection alors même qu'il n'est pas isolé de sa mère. »

Auché et Delmas font des réserves : « Il serait peut-être téméraire, disent-ils, d'admettre pareille hypothèse, car on ne s'expliquerait pas très bien pourquoi, dans un cas, le fœtus infecté aurait une variole légitime, alors que, dans un autre cas, bien qu'infecté au même titre, il n'aurait aucune infection et naîtrait sans la moindre cicatrice. »

2° *Passage des produits microbiens.* — Cette

hypothèse, entrevue par Desnos, est récente. L'agent pathogène ne franchirait pas le placenta, mais les produits solubles qu'il sécrète, dialysant à travers le placenta, atteindraient le fœtus et l'immuniseraient. On sait, en effet, qu'on peut immuniser un animal contre une infection en lui injectant les toxines élaborées par l'agent pathogène.

Desnos, se demandant si le fœtus n'est pas préservé de la variole par le sang maternel, suppose que « l'intoxication du sang fourni au fœtus par la mère est suffisante pour préserver l'enfant des atteintes de la variole pendant un temps qu'il n'est pas possible de déterminer. »

Pour Chambrelent, « l'immunité n'implique pas absolument l'infection du fœtus lui-même, puisque l'immunité peut exister chez les fœtus dont la conception est postérieure à la maladie de la mère. »

Pour Dubiquet, l'immunité congénitale peut encore s'expliquer « quand il se forme au niveau du placenta des lésions qui permettent l'arrivée au fœtus des substances chimiques élaborées par les agents pathogènes. »

Auché et Delmas disent : « Il est peut-être plus rationnel (de préférence au passage des agents infectieux) d'admettre que les toxines varioliques, après filtration placentaire, vont agir sur l'organisme fœtal, comme elles agissent sur l'organisme de la mère, et créer de la sorte l'immunité du fœtus. Ce ne serait que la reproduction clinique du fait expérimental qui consiste à rendre réfractaires les petits d'une femelle

pleine en injectant à celle-ci les produits élaborés par les cultures microbiennes. »

Dans la première hypothèse, il y aurait participation complète du fœtus à la maladie de la mère, variolisation ou vaccination intra-utérine au vrai sens du mot. Dans la seconde hypothèse, il y aurait participation incomplète du fœtus à l'infection.

3° *Action du sérum maternel immunisant.* — Le sérum des animaux immunisés contre un virus, injecté à des sujets sensibles, suffit à les vacciner. Si la grossesse se prolonge après la fin de la maladie, variole ou vaccine, le fœtus, après avoir subi l'action des microbes ou des toxines, peut avoir subi celle du sérum maternel immunisant, qui la renforce et l'achève.

Immunité acquise avant la conception

La transmission intra-utérine de l'immunité acquise avant la conception a été expliquée de deux façons :

1° Par l'état de la cellule sexuelle ;

2° Par l'action du sérum maternel immunisant.

1° *Etat de l'ovule.* — L'ovule, « comme tous les autres éléments de l'organisme maternel, aurait subi, sous l'influence de l'infection, une élaboration spéciale capable d'augmenter sa résistance à l'agent spécifique. Cet état se transmettait aux cellules qui en dérivent et créerait ainsi l'immunité du nouveau-né » (Auché et Delmas).

Il y aurait donc vaccination spermatique ou ovulaire ; et l'immunité du nouveau-né serait une immunité conceptionnelle.

C'est l'hypothèse déjà émise par Kaltenbach (1885) dans un cas particulier, celui d'une femme qui accoucha au cours de la variole de 3 enfants vivants : 2 étaient d'une éruption très abondante de variole, le troisième n'avait rien. « Considérant l'identité des circonstances dans lesquelles les enfants se trouvaient placés vis-à-vis de la contagion, Kaltenbach croit ne pouvoir expliquer ce fait qu'en admettant que le troisième enfant possédait dès sa conception une immunité héritée du père (Dubreuilh). » Dubiquet, pour qui l'immunité native est rare, croit qu'il n'en est pas de même de l'immunité conceptionnelle, et encore que celle-ci soit à démontrer, rien ne prouverait non plus qu'elle ne puisse exister. « L'immunité acquise des parents, dit-il, peut être transmise au fœtus dès la conception, mais cette immunité est peu durable, car on n'en trouve plus trace au 7^e mois de la grossesse. » Ausset y voit une véritable hérédité, la transmission de l'immunité se faisant directement par la cellule génitale, par le plasma germinatif.

2° *Action du sérum maternel immunisant.* — Le sérum des sujets immunisés renferme des substances immunisantes ; celles-ci pourraient passer au fœtus dès les premiers temps de la vie intra-utérine, et exercer une action de longue durée ayant pour effet son immunisation. « Il est difficile d'admettre, disent Auché et Delmas, que le fœtus, dont les connexions

vasculaires avec le système circulatoire maternel sont si étroites, ne subisse pas l'action du sérum immunisant et ne reçoive de ce chef un certain degré d'immunité. C'est d'ailleurs ce qui arrive lorsqu'on injecte du sérum d'animal immunisé à une femelle en état de gestation ; les petits naissent généralement réfractaires et se trouvent vaccinés comme la mère. »

L'état réfractaire de l'enfant issu de mère immunisée n'a pas été toujours considéré comme dû à une immunité transmise.

Dubiquet suppose qu'il est dû probablement à l'évolution d'une vaccine sans éruption. « Il n'y a probablement d'immunité native chez l'homme, dit-il, que celle due à la variole de la mère ou du fœtus pendant la grossesse ».

Hervieux pense que lorsqu'une femme qui possède l'immunité donne naissance à un enfant réfractaire, cette immunité congénitale n'est pas conférée exclusivement par le sang de la mère : « Ce serait beaucoup moins dans l'action immunisante que dans la personnalité physique de l'enfant que celui-ci aurait puisé les éléments de sa résistance au virus vaccinal ».

En résumé, l'immunité vaccinale congénitale, qui n'est autre qu'une immunité maternelle transmise, a été observée par de nombreux auteurs, d'une façon positive et indiscutable, depuis la seconde moitié de ce siècle, et surtout depuis le dernier quart. Il y a des exemples de cette transmission de l'immunité par la mère, vaccinée ou atteinte de variole pendant la grossesse, vaccinée ou atteinte de variole avant la concep-

tion. L'immunité post-variolique ou post-vaccinale peut se transmettre qu'elle soit acquise avant ou dans le cours de la gestation.

Le père ne paraît avoir aucun rôle dans la transmission de l'immunité à la descendance. Cette immunité congénitale est rare, elle est inconstante ; elle se traduit par l'échec complet de l'inoculation vaccinale. La durée en est variable : certains auteurs l'ont vu disparaître dans les premiers mois de la vie, du 4^e au 7^e mois ; d'autres ont constaté sa persistance dans la 2^e, la 3^e, la 4^e année, et même la 7^e et la 20^e.

Nous sommes peu fixés sur l'étiologie de la transmission de l'immunité de la mère à l'enfant : l'énergie de cette immunité, son acquisition récente, le nombre des grossesses ont été tour à tour considérés comme une des causes déterminantes ou favorisantes.

Relativement au mécanisme de cette transmission, plusieurs hypothèses ont été émises, et sont en présence : action du microbe encore inconnu, ou des toxines, ou du sérum maternel immunisant sur le fœtus ou encore état de la cellule sexuelle.

Aucune de ces causes, aucune de ces hypothèses ne s'applique à tous les faits ; et même aucune des hypothèses n'a été vérifiée.

Il y a donc dans la question de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale un point obscur, et que la seule observation clinique ne peut élucider. Il faut donc compléter cette étude par celle de l'hérédité de l'immunité acquise chez l'animal, ou à l'observation vient s'ajouter l'expérimentation.

DEUXIÈME PARTIE

Les recherches modernes sur l'hérédité de l'immunité acquise

La transmission à la descendance de l'immunité acquise est établie dans diverses immunisations expérimentales chez l'animal. L'immunité peut se transmettre, quand elle a été acquise pendant la gestation, ou avant la conception (hérédité de l'immunité acquise proprement dite), ou pendant l'une et l'autre périodes, qu'elle résulte de la maladie naturelle ou d'une vaccination microbienne ou chimique.

Deux infections sont intéressantes à étudier, à ce point de vue, dans le sujet qui nous occupe. Ce sont la vaccine et la clavelée, la première à cause de son identité avec la vaccine humaine, la seconde à cause de ses analogies avec la variole et avec la vaccine.

Vaccine

On a recherché si, dans les espèces douées de réceptivité à l'égard de la vaccine, une femelle vac-

cinée pendant la gestation transmettait l'immunité à sa descendance. La transmission de l'immunité a été observée chez la vache, chez le lapin, elle ne l'a pas été chez la femelle de cobaye. Malet, cité par Pavlovsky, inocule du vaccin de génisse ou du horse-pox à une vache, à des lapins et des cobayes issus de femelles vaccinées pendant la gestation : immunité relative chez la vache, le lapin ; réceptivité complète chez le cobaye. Lop inocule des lapins avec du variolo-vaccin pendant la gestation ; il obtient des résultats négatifs sur les rejetons.

Ainsi chez la vache et la lapine, l'immunité post-vaccinale acquise pendant la gestation peut se transmettre à la descendance.

Clavelée

La clavelée, maladie contagieuse, inoculable, spéciale au mouton, caractérisée par une éruption pustuleuse sur la peau et sur diverses muqueuses, se rapproche étroitement par son évolution et par tous ses caractères de la variole humaine, ainsi que du horse-pox et du cow-pox. C'est la variole ovine. L'analogie qu'elle présente avec la variole humaine se poursuit jusque dans la transmission de l'immunité. Bien que les anciens observateurs aient obtenu des résultats négatifs (Girard père), l'idée de l'influence protectrice de la vaccination de la mère sur le fœtus

était assez répandue. En 1872-76, Rickert, Ackermann et Roloff rapportèrent les premiers fait positifs. 700 brebis pleines clavelisées pendant les 6 dernières semaines de la gestation mirent bas des agneaux qui se montrèrent réfractaires à trois inoculations, mais qui furent sensibles à l'âge de 3 ans (Rickert).

Duclert (1896) a établi expérimentalement l'hérédité de l'immunité contre la clavelée. Il a montré que l'immunité acquise avant la conception peut se transmettre aux rejetons, que cette immunité congénitale, forte à 3 mois, est en voie de disparition à 6 mois, que le sérum des sujets clavelisés ou ayant résisté à la clavelée naturelle, a des propriétés immunisantes, préventives et curatives.

C'est par l'hérédité de l'immunité dans la clavelée qu'on a expliqué l'état réfractaire de certaines races de moutons, les moutons indigènes de l'Afrique septentrionale, les moutons du littoral français de la Méditerranée, et l'immunité absolue des moutons bretons. Il y aurait là une accoutumance héréditaire. « La clavelée sévit de temps immémorial en Afrique, et tous les moutons sont affectés ; on s'explique dès lors qu'une certaine immunité, renforcée de génération en génération, soit transmise aux descendants » (Nocard et Leclainche).

Des faits de transmission intra-utérine de l'immunité contre diverses infections ont été encore observés. Signalons les recherches de Chauveau (1880) dans le charbon bactérien, chez la brebis, il s'agissait d'immunité acquise pendant la gestation, de

Rossignol (1883), celles de Toussaint (1881) établissant la transmission héréditaire de l'immunité acquise avant la conception ; celles d'Arloing, Cornevin et Thomas (1887) dans le charbon symptomatique chez le bœuf, de Kitasato (1889) chez le cobaye ; les résultats négatifs de Di Mattei (1887-88) dans le charbon, le rouget des porcs, l'érysipèle, le choléra des poules ; les résultats positifs, dans la rage d'Högyes (1889), de Tizzoni et Centanni (1892), dans la maladie pyocyannique, ceux de Charrin et Gley chez le lapin ; dans les intoxications par l'abrine, la ricine, la robine ; ceux d'Ehrlich chez la souris ; les recherches de Vaillard et Rouget (1892), Tizzoni et Catanni (1892) Ehrlich et Hubener (1894) dans le tétanos, chez le cobaye, le lapin, la souris, le rat blanc ; celles de Kitt (1893) dans le choléra des poules ; d'E. Wernicke dans la diphtérie chez le cobaye ; celles de Vaillard, dans le choléra, le charbon, et la maladie produite par le vibrion avicide ; celles de Remlinger, dans l'infection eberthienne chez le lapin et le cobaye.

Parmi ces maladies, les unes sont communes à l'homme et aux animaux, vaccine, diphtérie, fièvre typhoïde, choléra, charbon, rage, tétanos, maladie pyocyannique, les autres sont spéciales à certaines espèces, charbon bactérien, choléra des poules, rouget des porcs, vibrion avicide, clavelée. Toutes sont des infections virulentes, inoculables, contagieuses, toutes sont déterminées dans leur cause pathogène, sauf la vaccine, la clavelée et la rage, dont l'agent est inconnu.

Or, les résultats obtenus dans ces différentes immunisations expérimentales se résument ainsi : Le père ne transmet pas son immunité à sa descendance (Ehrlich, Vaillard, Wernicke, Remlinger). La mère seule est apte à transmettre son immunité. L'immunité des rejetons est inférieure à celle du générateur ; elle est inégale chez les animaux d'une même portée. La transmission de l'immunité est inconstante. L'immunité congénitale est de courte durée (3 à 6 mois).

Des théories ont été émises sur l'hérédité de l'immunité acquise, ce sont : la théorie cellulaire, soutenue par Straus et Chamberland, par Duclaux, Arloing, Charrin et Gley, Delage, d'après laquelle l'immunité congénitale serait un legs de la cellule sexuelle ; la théorie d'Ehrlich, d'après laquelle l'immunité serait transmise par le sang ou par le lait, chargés d'anticorps maternels, et serait une immunité passive ; la théorie d'Ehrlich, modifiée par Vaillard, dans laquelle l'immunité congénitale résulterait de l'action du plasma maternel sur les tissus et les phagocytes fœtaux.

Lorsque l'immunisation de la mère s'effectue pendant la gestation, infection naturelle ou vaccination microbienne, le fœtus est immunisé soit par le microbe ou virus (Rickert, Ackermann, Roloff, Bollinger, Chauveau, Straus et Chamberland, Arloing, Vaillard), soit par les produits solubles (Arloing, Vaillard), soit par l'action du plasma (Chauveau, Arloing, Vaillard).

Ainsi les faits d'hérédité de l'immunité acquise chez l'animal, ont été observés dans un grand nombre d'infections et chez plusieurs espèces, présentent la plus grande analogie avec les faits de transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant. Les mêmes conditions déterminantes, les mêmes caractères généraux se retrouvent dans l'un et l'autre ordre de faits. L'étude des premiers a mis en relief le rôle du plasma maternel dans la transmission de l'immunité : que ce plasma devienne le véhicule d'anticorps qui passent au fœtus, ou qu'il agisse par des modifications qui nous échappent sur les tissus et les phagocytes du fœtus. La connaissance complète de l'immunité vaccinale congénitale exige donc l'examen des humeurs maternelles et des humeurs fœtales sur le point de savoir si des propriétés nouvelles s'y manifestent et si l'existence de ces propriétés est liée à la transmission de l'immunité vaccinale. Il s'agit de rechercher si le sérum des femmes vaccinées acquiert des propriétés nouvelles ; s'il devient antitoxique ou bactéricide en quelque manière, et si celui des nouveaux-nés réfractaires ou sensibles à la vaccine participe ou non à ces propriétés.

Cette étude est rendue possible par les découvertes et les travaux de ces dernières années ; nous allons étudier les propriétés nouvelles acquises par le sérum des sujets vaccinés, et montrer quelle application cette notion a reçu dans la transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant, quel rôle ces propriétés peuvent jouer dans cette transmission.

TROISIÈME PARTIE

La transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale

Période récente des recherches expérimentales sur le sang des sujets vaccinés

Le sang des sujets vaccinés acquiert des propriétés nouvelles. Hiller, Maurice Raynaud (1877-78). Chauveau (1877) n'avaient pu y déceler des propriétés virulentes ; seul Reiter (1872-74) avait cru les démontrer dans une expérience. Raynaud, Chauveau, Pfeiffer (1884), Straus, Chambon et Ménard (1890), Sternberg (1891), Landmarn (1894), Kramer et Boyce (1893), Beumer et Peiper (1895), Hannover (1895), Rembold (1895), Hlava (1895, et Bécclère, Chambon et Ménard (1896-98) étudient le pouvoir immunisant du sérum des vaccinés. Auché (1893), Landmann (1894), Elliott (1896) et Bécclère appliquent cette notion à la sérumthérapie de la variole. Enfin, dernièrement à la notion des propriétés virulentes, des propriétés immunisantes, vient s'ajouter celle des propriétés antivirulentes avec Sternberg (1892), Kinyon, Walter Reed, et surtout Bécclère, Chambon et Ménard.

L'idée devait naître à la suite de ces recherches, d'examiner le sang de la mère et celui de l'enfant, dans le cas de vaccination de la mère pendant la grossesse. Truzzi (1882) se proposait l'étude microscopique du sang maternel et fœtal, recueillis aussitôt après l'accouchement, afin de savoir, si dans le cas d'une vaccination antérieure de 3 à 4 jours à la naissance de l'enfant, il serait possible d'y déceler des microorganismes.

Mais ce n'est qu'en 1898, avec MM. Béchère, Chambon et Ménard et la découverte du pouvoir antivirulent du sérum des vaccinés, que cette idée devait recevoir sa première application expérimentale, positive et féconde.

Les propriétés antivirulentes du sérum des sujets vaccinés se traduisent par l'absence de réaction à la suite de l'inoculation à un sujet réceptif de virus vaccinal mis en contact avec ce sérum. Ces propriétés, démontrées par Sternberg et Griffiths dans le sérum des veaux vaccinés, confirmées par Kinyon et par Reed, qui isole une substance active, ont été établies par MM. Béchère, Chambon, Ménard pour le sérum de génisse vaccinée, de cheval vacciné, d'homme vacciné, de convalescent de variole, d'anciens varioleux, d'animaux inoculés avec le virus variolique. Ce pouvoir antivirulent est dû à une substance antivirulente précipitée par l'alcool avec les matières albuminoïdes du sérum, se rapprochant des agglutinines. La vaccination, la variolisation font apparaître le pouvoir antivirulent du sérum, quelle que soit la voie d'introduc-

tion du virus dans l'organisme, qu'il y ait ou non éruption cutanée, après une période d'incubation de plusieurs jours. Le sérum peut présenter, chez l'homme, des propriétés antivirulentes plus de 25, de 50 ans après l'infection vaccinale ou variolique; il peut ne les présenter dans certains cas, chez les revaccinés que pendant quelques mois, quelques semaines, quelques jours; dans quelques cas, à aucun moment.

Relations entre l'immunité d'une façon générale et l'immunité congénitale en particulier et les propriétés antivirulentes du sang.

Le sérum des sujets vaccinés, possède donc à un moment donné des propriétés immunisantes et des propriétés antivirulentes. L'immunité vaccinale, comme quelques autres immunisations, comporte des modifications humorales. Il était intéressant de se demander, dans la question de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale, si les mères immunes qui donnaient naissance à des produits réfractaires à la vaccine, présentaient un sérum doué de ces propriétés, et si le sang des nouveau-nés les admettait à son tour. C'était faire dans l'espèce humaine, et à propos de l'immunisation vaccinale, des recherches semblables à celles que Vaillard avait instituées chez les animaux, dans les immunisations qui sont liées à la formation de substances bactéricides ou antitoxiques.

Ces recherches, MM. Bécclère, Chambon et Ménard

en ont eu les premiers l'idée et les ont tentées. La notion de l'immunité vaccinale chez l'homme qu'ils ont dégagée de leurs études permet d'en comprendre le but et la signification.

« Dans l'espèce humaine, disent-ils, les sujets guéris de la variole, avant de perdre l'immunité acquise par l'une ou l'autre de ces maladies, passent successivement par deux phases, de durée très variables : l'une où la conservation de l'immunité coïncide avec la persistance du pouvoir antivirulent du sérum, d'ailleurs plus ou moins amoindri, l'autre où ce pouvoir semble avoir complètement disparu tandis que l'immunité demeure encore suffisante pour mettre obstacle à toute nouvelle inoculation sous-épidermique. Chez l'homme, dans la première phase de la période d'immunité, l'examen du sérum et l'étude de son action sur le vaccin peuvent servir au séro-diagnostic de l'immunité : dans la seconde au contraire, le sérum ne se distingue plus d'un sérum neuf, et seule l'inoculation permet de voir si l'immunité persiste ».

Il y a donc une relation entre l'immunité vaccinale et le pouvoir antivirulent du sérum. L'application de cette notion de l'immunité vaccinale à la question de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant, a été faite par MM. Bécclère, Chambon et Ménard, dans l'observation suivante :

« Une femme de 22 ans, vaccinée dans l'enfance, jamais

revaccinée et n'ayant pas eu la varioloïde, entra à l'hôpital dans le service de M. Béchère. Elle était alors enceinte de 8 mois, et elle fut revaccinée avec soin, le 31 juillet 1897, par deux piqûres à chaque bras, avec du vaccin éprouvé ; c'est à peine si elle présente un peu de rougeur ecchymotique autour des piqûres, sans traces de vésicules, ni de papules. Saignée le 21 août, vingt-quatre jours après cette tentative infructueuse de réinoculation, par le procédé de Straus, en introduisant une aiguille à injections hypodermiques dans l'une des veines superficielles du bras, au voisinage du pli du coude, et en aspirant le sang avec une seringue, elle fournit un sérum d'aspect lactescent. Elle accouche à terme le 1^{er} septembre d'un bel enfant ; au moment de la section du cordon ombilical, on eut soin de recueillir le sang qui s'écoulait du bout placentaire ; il donna un sérum limpide, nullement lactescent. Dans trois éprouvettes emplies l'une du sérum maternel, l'autre du sérum fœtal, la troisième de sérum de génisse neuve, on fit baigner pendant 48 heures trois échantillons d'un même vaccin qui furent ensuite inoculés à un même animal, tandis que le vaccin traité par le sérum de génisse neuve donna naissance à des vésicules normales, les deux autres produisirent une éruption irrégulière et avortée témoignant que le sérum de l'enfant était doué, au même degré que celui de la mère, de propriétés antivirulentes modérées, mais certaines. On tenta, par deux fois, de vacciner l'enfant ; il fut inoculé successivement, le 6 et le 14 septembre, mais sans aucun résultat. »

Cette femme, qui présentait un exemple remarquable de persistance de l'immunité et du pouvoir antivirulent du sérum, vingt ans environ après l'ino-

culatation positive, transmet donc à son enfant *in utero*, l'immunité et le pouvoir antivirulent du sérum. Elle était à la première phase de sa période d'immunité. La substance antivirulente du plasma sanguin des supts vaccinés, qui est arrêtée par les membranes usitées pour la dialyse, peut traverser le placenta et passer dans le sang fœtal.

MM. Béchère, Chambon et Ménard, tiraient de cette observation la conclusion suivante :

« Pendant la première phase d'immunité, la substance antivirulente peut traverser le placenta et passer du sang maternel dans le sang du fœtus : le passage est la condition essentielle de l'immunité congénitale. »

Ils supposaient, en outre, que la variole se comportait comme la vaccine, relativement à la transmission des propriétés antivirulentes et de l'immunité. Pour eux, « l'immunité des enfants nés, sans trace d'exanthème variolique, d'une mère plus ou moins récemment atteinte de variole, ne témoigne pas d'une infection intra-utérine, même très atténuée, mais seulement du passage dans le sang fœtal des substances solubles antivirulentes contenues dans le sang maternel. »

La courte durée de l'immunité vaccinale congénitale s'expliquerait par la disparition de la substance antivirulente transmise du sang maternel au sang fœtal : ce serait une immunité passive, suivant les vues d'Ehrlich. L'immunité vaccinale congénitale se rapprocherait encore sur ce point de l'immunité

transmise chez les animaux dans différentes immunitisations, comme il ressort des expériences d'Erlich, de Vaillard.

« Tout au contraire, l'immunité maternelle, alors même qu'elle a débuté avant la grossesse, peut persister longtemps après la disparition de l'immunité d'emprunt du nouveau-né : il s'agit, chez la mère, d'une immunité active dont la longue durée semble liée à la modification, d'ailleurs inconnue, qu'a subie le derme en servant de terrain de culture au virus vaccinal. »

Tel était l'état de la question de la transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant à la suite des travaux de MM. Bécclère, Chambon et Ménard. Ces expérimentateurs l'avaient mise, on le voit, dans une voie nouvelle, et avaient jeté sur elle un jour nouveau. Il restait à vérifier cette hypothèse dans un plus grand nombre de faits, à lui donner de plus larges fondements : c'est là ce qui a fait l'objet des nouvelles recherches que MM. Bécclère, Chambon, Ménard et nous-même avons entreprises et que nous allons exposer maintenant.

Nouvelles recherches sur la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale et du pouvoir anti-virulent du sérum.

Ces recherches ont été faites, de février à juillet 1899, pendant plus de 5 mois, à la Maternité de

l'Hôpital Saint-Antoine, dans le service de M. Bar, pour la partie clinique, et à l'Institut de vaccine animale de Paris, dirigé par MM. Chambon et Ménard, pour la partie expérimentale.

Des femmes enceintes et leurs enfants étaient vaccinés et suivis ; les résultats en étaient notés et dessinés au 7^e jour ; du sérum maternel et du sérum fœtal était recueilli lors de l'accouchement. Le pouvoir antivirulent des deux sérums était recherché par l'inoculation à la génisse de vaccin traité par les deux sérums ; les résultats en étaient notés et dessinés au 7^e jour. 66 génisses ont été ainsi employées à ces expériences ; nous les devons à l'obligeance de MM. Chambon et Ménard.

Nous exposerons successivement, avec les observations auxquelles elles donnent lieu :

- 1^o La technique de la vaccination ;
- 2^o La vaccination des femmes enceintes ;
- 3^o La vaccination des nouveaux-nés ;
- 4^o La recherche du pouvoir antivirulent du sérum de la mère et de celui de l'enfant.

Technique de la vaccination. — Nous avons vacciné les femmes enceintes et les nouveaux-nés par scarification au bras. Le vaccin employé, de virulence éprouvée, était du vaccin de génisse, la pulpe vaccinale glycinée liquide de l'Institut de vaccine animale. Il se montra toujours actif. La peau était décapée et asséchée avant l'inoculation ; les mères reçurent à la fois 2 à 3 scarifications, les enfants de 1 à 4. Nous avons pu suivre, jour par jour, dans pres-

que tous les cas, le résultat de la vaccination ; nous l'avons reproduit par le dessin au 7^e jour. Dans le cas d'échec du vaccin chez l'enfant, l'inoculation fut pratiquée aux deux bras, dans les vaccinations suivantes.

Vaccination des femmes enceintes. — La vaccine n'a pas d'influence fâcheuse sur la grossesse ; contrairement à l'opinion de Meigs (1848), de Braun, redoutant l'avortement, la pyohémie et autres effets désastreux chez les femmes vaccinées peu de temps avant l'accouchement, Husson (1821), R. Barnes (1871), Friedberg (1874), Gast, Behm, Schroeder, Truzzi montrent que la vaccination pendant la grossesse est inoffensive. « Un simple bouton, dit Husson, qui survient pendant qu'une femme est enceinte, n'est pas plus capable de déranger l'ordre de ses fonctions et d'apporter d'altération à son enfant, que la vaccine. »

L'état de grossesse n'a pas d'influence appréciable sur la réceptivité de l'organisme maternel vis-à-vis de la vaccine. Cependant, d'après Dubiquet « la grossesse semble prédisposer à une vaccine plus forte, comme elle expose à des varioles plus graves. La lactation est signalée par M. Monteils comme pouvant augmenter la réceptivité naturelle de l'espèce bovine pour la vaccine et pourrait bien avoir chez la femme la même influence. » A vrai dire, le résultat de la vaccination est surtout commandé par l'état de réceptivité ou d'immunité tel qu'il est déterminé par les vaccinations antérieures ; peut-être l'état

d'embonpoint exagéré, chez les femmes douées de réceptivité complète, donne-t-il lieu à une vaccine plus forte.

La vaccination des nouveaux-nés. — La vaccine chez le nouveau-né a pour caractères, la forme parfaite de l'élément éruptif, la rareté de la réaction inflammatoire locale et de la réaction générale (fièvre) et l'indolence (Behm). Tous les auteurs s'accordent sur ces caractères ; Husson, Gast, L. Meyer, Behm, Max Wolff (1889), Ablass (1890), Dubiquet, Ménard (1899) reconnaissent que les nouveau-nés supportent très bien la vaccination, et que la vaccine est normale et régulière (Lop et Cadet de Gassicourt rapportent deux observations de vaccinoïde chez l'enfant).

La réceptivité des nouveau-nés vis-à-vis de la vaccine est complète et sans exception, sauf immunité transmise. Cependant, cette opinion n'a pas toujours eu cours. Husson, sur des enfants de 3 et 4 jours, n'avait qu'un succès sur 3 ; à 6 semaines la vaccination ne manquait pas 2 fois sur 100. D'après Curschmann, les anciens auteurs croyaient que les enfants dans les premiers mois de leur vie étaient moins aptes à contracter la variole que les enfants plus âgés et que les adultes. Eimer, Richter (1853), Trousseau, Behm, Welch, Tarnier et Budin admettent une réceptivité plus faible chez le nouveau-né. Lothar Meyer suppose que la réceptivité vis-à-vis de la vaccine n'est pas encore chez le nouveau-né, aussi complètement développée que chez l'enfant plus âgé ; qu'elle est à son

degré minimum chez le fœtus. « La vaccine des nouveau-nés, dit-il, caractérisée par l'absence d'aréole inflammatoire et de fièvre doit être tenue pour incomplète. »

La fréquence de la variole du fœtus croissant avec son âge, l'incubation de la maladie plus longue chez lui que chez l'adulte, la fréquence de la vaccination intra-utérine augmentant avec l'âge de la grossesse, l'absence de fièvre et de réaction locale seraient la preuve de cette réceptivité amoindrie qui se développe progressivement et permettraient de saisir les phases de ce développement.

Cette hypothèse est passible de deux objections : les prématurés sont vaccinés avec autant de succès que les enfants nés à terme (Dubiquet) ; l'absence de réaction locale et générale prouve une réceptivité parfaite, aussi passive que possible, sans phénomènes de défense de l'organisme.

Curschmann, Gast, Behm, d'Espine, Max Wolff, Dubiquet, Dumontpallier, Hervieux montrent que la réceptivité des nouveau-nés vis-à-vis de la vaccine est complète, que le pouvoir protecteur en est aussi grand que chez les autres enfants, que les prématurés (7^e mois) se comportent comme les enfants plus âgés.

Cependant, si l'on consulte certaines statistiques de vaccination des nouveau-nés, on est frappé du nombre relativement considérable d'insuccès qu'elles présentent. Ces chiffres, qui sembleraient démontrer que beaucoup de nouveau-nés sont réfractaires

à la vaccine, n'ont ni la valeur, ni la signification que certains auteurs, comme Bollinger, leur ont prêtée.

Les résultats des statistiques. Leur valeur, leur signification. — Comparons les résultats des statistiques de la vaccination des nouveau-nés avec ceux des statistiques de la vaccination des enfants plus âgés.

Seaton (1878), sur plus de 9000 vaccinations d'enfants n'a rencontré qu'un cas de réfractaire après trois vaccinations. Cless dit que quelques cas authentiques d'immunité après 3 ou 4 tentatives faites dans les meilleures conditions, ont été constatées dans le Wurtemberg, mais qu'ils sont d'une extrême rareté.

Krieger, cité par Gast, n'a pas rencontré un enfant réfractaire sur plus de 1000 vaccinations.

Chez les nouveau-nés, Husson obtient $\frac{2}{3}$ d'insuccès, et à 6 semaines 2 p. 100 seulement.

Dubiquet, sur 252 nouveau-nés à terme ou prématurés, observe 14 échecs, soit 5,5 p. 100 d'insuccès. Ablass vaccine 120 nouveau-nés, dont 27 sans succès. 6 après une seule vaccination, 12 après 2, 7 après 3, 2 après 4 vaccinations, soit 22,5 p. 100 d'insuccès.

Ainsi, tandis que la vaccination des enfants donne une proportion d'insuccès de 1 p. 9000, et que les résultats en sont concordants dans toutes les statistiques, la vaccination des nouveau-nés présente des résultats différents, variables suivant les statistiques, suivant l'âge même des jeunes sujets. Gast, Truzzi, Max Wolff n'observaient pas un insuccès, Husson,

Dubiquet, Ablass obtiennent $\frac{2}{3}$, 5 p. 100 et 22 p. 100 d'insuccès chez les nouveau-nés.

Que signifient ces différences ? Un fait est certain : la vaccination des nouveau-nés échoue beaucoup plus souvent que celle des enfants plus âgés. Mais quelle est la raison de cette fréquence des insuccès ?

Bollinger avait supposé qu'une partie de ces échecs étaient dus à une immunité transmise. A vrai dire, c'est l'exception. Le plus grand nombre, la presque totalité des échecs est due soit à l'insuffisance de la vaccination, soit à la difficulté de la vaccination. La diminution progressive et constante des insuccès dans les statistiques prouve le rôle de la vaccination elle-même dans ces insuccès, indépendamment de la réceptivité du sujet vacciné.

Insuffisance de la vaccination. — C'est l'ensemble des causes d'échec tenant à des conditions ou circonstances étrangères au sujet ; elles ont été signalées par Gast, Wolff, Dubiquet, Hervieux.

1° Virus vaccinal inactif ou peu actif. Les recherches récentes de Pfuhl ont montré que la lymphe préparée depuis 2 à 4 mois, et contenant 50 à 55 p. 100 de glycérine doit être préférée.

2° Technique défectueuse : peau non décapée, ou non asséchée ; lancette émoussée ou fatiguée ; incisions trop peu nombreuses, trop superficielles, n'insérant pas le virus, ou trop profondes, amenant un suintement sanguin qui le chasse ; défaut de contact de vaccin ; inhabileté opératoire.

Difficulté de la vaccination (1). — La difficulté de la vaccination chez le nouveau-né tient à l'organisme même du sujet, et particulièrement aux conditions physiques de sa peau et de ses tissus. Ces conditions sont .

1° Présence sur le bras du lanugo, qui retient le

(1) H. Illoyay (1898) s'est demandé si toutes les parties du corps présentaient la même réceptivité à l'égard de la vaccine, « s'il ne peut y avoir une certaine partie inapte à la vaccine, tandis qu'une autre y réagirait promptement ; en d'autres termes, si une personne qui paraît réfractaire à la vaccination au bras ne peut être sensible au virus vaccinal lorsqu'il est inoculé à une autre partie du corps. » Un garçon de 4 ans, jamais vacciné, jamais malade, vacciné 4 fois sans succès au bras gauche, puis une 5^e et 6^e fois au bras droit sans succès, fut vacciné avec succès quelques semaines après à la cuisse gauche. Illoyay s'appuie sur l'autorité de Trousseau : « Quant à ce fait, dit Trousseau, qu'une maladie contagieuse n'est pas susceptible d'être inoculée indifféremment à toutes ses périodes ; quant à cet autre fait que les virus ne s'introduisent pas également bien par tous les points de l'économie, nous en avons de nombreux exemples dans la pathologie humaine. » Le corollaire serait « que chez certains individus, certaines parties du corps ont une plus grande réceptivité pour les matières morbides que les autres parties. » En 1896, E.-F. Robinson, d'Edimbourg, avait rapporté une observation analogue : un enfant vacciné sans succès à trois reprises au bras gauche à 3, 4 et 6 mois, fut vacciné avec succès au bras droit, 3 jours après la dernière inoculation négative.

L'hypothèse d'Illoyay ne saurait être admise que s'il était démontré qu'il ne s'agit pas dans ce cas d'immunité transmise par la mère ou de vaccine sans exanthème, et que si la dernière inoculation avait été pratiquée et à la cuisse et au bras gauche. Dans l'observation analogue de Robinson, un autre enfant de la même mère s'était montré réfractaire quelques années auparavant à six vaccinations. Il semble plutôt qu'il s'agisse d'immunité transmise qui a cessé et non d'un état réfractaire local ou général qui a cédé,

virus, s'oppose aux incisions, empêche l'insertion du vaccin (Gast. Wolff).

2° La mollesse de la peau et des tissus sous-jacents ; la peau est ridée, grasse, fuit à la coupe (Husson).

3° La forme cylindrique à trop court rayon du bras.

4° Les mouvements volontaires ou réflexes de l'enfant.

D'où la nécessité de précautions particulières pour éviter ces causes d'insuccès : Découvrir en entier le membre supérieur, en dégager la racine ; faire reposer l'enfant du côté opposé au bras à vacciner ; faire tenir ou tenir l'avant-bras en position fléchie à angle droit sur le bras (Behm), attitude naturelle préférable à l'extension complète, préconisée par Gast. Tendre la peau dans le sens transversal et le sens horizontal, afin de substituer pour l'incision une surface résistante et tendue à une surface molle et dépressible, et une surface plane à une surface courbe.

Nos observations personnelles, portant sur plus de 66 nouveau-nés vaccinés avec succès, concordent avec celles des auteurs que nous avons cités.

Les nouveau-nés ont toujours présenté des pustules vaccinales typiques, ne différant entre elles et avec celles des adultes que par leurs dimensions. Dans aucun cas nous avons observé d'éléments éruptifs mal venus ou avortés. Mais, dans un cas, bien nettement, nous avons constaté une période d'incubation

prolongée ; une deuxième vaccination pratiquée au 5^e jour au voisinage immédiat de la première amena son réveil et la formation de deux belles pustules qui se développèrent côte à côte.

La réaction locale, rougeur, inflammation, engorgement des ganglions axillaires ; la réaction générale, fièvre, est exceptionnelle (deux cas), elle est éphémère ; dans la propre totalité des cas, il n'y eut pas de rougeur autour des pustules ; dans quelques observations une légère zone de rougeur sans gonflement de la peau et sans trouble général fut observée. Dans tous les cas, les enfants continuèrent à dormir, à se nourrir, à accomplir toutes leurs fonctions, et à augmenter régulièrement de poids, aussi bien que les enfants non vaccinés.

Nous avons pu vacciner bon nombre d'enfants, sans les tirer de leur sommeil, sans les faire crier, mais en provoquant parfois des mouvements réflexes de défense dans le bras ou dans la tête, ce qui semble confirmer l'opinion de Behm sur leur conscience obscure de la douleur.

Plusieurs de ces nouveau-nés pesant moins de 3,000 gram. étaient des prématurés. Aucune différence ne put être notée de leur réceptivité, de leur vaccine, de son évolution d'avec ce qu'elles étaient chez les nouveau-nés à terme.

Nous nous sommes efforcé de réaliser une technique de la vaccination aussi rigoureuse que possible afin d'éliminer ou de réduire au minimum les causes d'insuccès. Chez la presque totalité des nouveau-nés

la première vaccination a réussi ; cinq seulement se sont montrés réfractaires à une deuxième ou à une troisième vaccination. L'intervalle qui a séparé les vaccinations chez le même sujet a parfois été de 4, 5 ou 6 jours, à cause de la nécessité de les inoculer plusieurs fois avant leur départ vers le 12^e jour. La première vaccination a été pratiquée au 1^{er} ou au 2^e jour.

*Recherche du pouvoir antivirulent du sérum
de la mère et de celui de l'enfant*

Du sang de l'enfant et du sang de la mère étaient recueillis aseptiquement au moment de l'accouchement. La quantité minima nécessaire était de 15 à 20 centimètres cubes de chacun.

Pour recueillir du sang de l'enfant, le sang qui s'écoulait du bout placentaire du cordon sectionné était reçu dans une ampoule d'Erlenmeyer, stérilisée à l'autoclave.

Du sang de la mère était recueilli immédiatement après l'expulsion du placenta hors du vagin. A la Maternité de l'hôpital Saint-Antoine, la pratique usitée consiste à introduire à ce moment-là dans le vagin un spéculum bivalve aseptique, par lequel on fait la toilette interne au moyen d'un tampon de gaze iodoformée stérile monté sur une pince. C'est après l'introduction et l'ouverture du spéculum, et avant l'introduction de la pince montée, que du sang de la mère était recueilli. En exerçant une légère pression

sur l'utérus à travers la paroi abdominale et en faisant basculer légèrement en bas l'extrémité libre du spéculum, la rosée sanguine plus ou moins abondante qui suinte des parois utérines, gagne en se collectant la valve inférieure déclive et formant gouttière, et peut être recueillie en quantité suffisante et sans contact septique, dans une ampoule d'Erlenmeyer stérilisée, et disposée pour la recevoir.

Le sang de la mère et celui de son enfant étant ainsi recueillis, les ampoules fermées avec un capuchon stérile et étiquetées sont mises dans un endroit frais, où elles restent au repos 24 ou 48 heures. Quand le sérum clair surnage, il est décanté avec soin dans des éprouvettes stérilisées, fermées par des bouchons de caoutchouc également stérilisés.

La recherche du pouvoir antivirulent du sérum était faite à l'Institut de vaccine animale. La technique, dont nous empruntons la description au mémoire de MM. Bécclère, Chambon et Ménard, en y ajoutant quelques modifications, était la suivante :

Avec le sérum de la mère et avec le sérum de l'enfant, on remplit presque complètement deux petites éprouvettes, stérilisées, d'une contenance de 5 à 6 centimètres cubes. Une troisième éprouvette, identique, est remplie de sérum artificiel, solution saline physiologique à 7,5 de chlorure de sodium pour 1,000 d'eau stérilisée et pure. A chacune de ces éprouvettes, on ajoute le contenu de 2 ou 3 tubes, soit 20 à 30 centigrammes environ, de pulpe vaccinale d'une même récolte, et on agite soigneusement les trois

prouvettes, fermées avec des bouchons de caoutchouc stérilisés, de façon à mélanger le sérum et la pulpe vaccinale glycerinée ; puis on les couche horizontalement pour mettre bien en contact les particules élémentaires de cette pulpe avec le sérum. Au bout de 24 heures, on agite de nouveau les éprouvettes et on les place verticalement, pour permettre à la pulpe vaccinale de se déposer. Après un nouvel intervalle de 24 heures, on décante par aspiration, à l'aide d'une pipette capillaire, la presque totalité du sérum de chaque éprouvette, puis on recueille et on conserve, dans des tubes de verre scellés au chalumeau, le mélange de vaccin et de sérum qui s'est déposé au fond de l'éprouvette. On a ainsi trois vaccins, de même provenance, qui, dans des conditions identiques, ont été pendant 48 heures en contact, l'un avec du sérum de la mère, l'autre avec du sérum de son enfant, le troisième avec de la solution saline physiologique.

Le contact du sérum et du vaccin a eu lieu à la température du laboratoire ; il a duré 48 heures ; un contact de quelques minutes est suffisant.

Pour comparer et mesurer la virulence des trois vaccins, il suffit de les inoculer à un même animal, dans des régions homonymes de la surface cutanée. Pour cette inoculation, dans toutes nos expériences, nous avons adopté les deux régions symétriquement placées de chaque côté du raphé médian périnéal et de son prolongement vers les mamelles. Un animal neuf (génisse), soigneusement rasé dans les limites

convenables, est donc inoculé d'abord à gauche du périnée et dans les deux tiers supérieurs de la zone rasée, par 10 incisions, avec le vaccin traité par le sérum de la mère ; puis à droite du périnée et dans les deux tiers supérieurs de la zone rasée, par 10 autres incisions avec le vaccin traité par le sérum de l'enfant ; enfin, à gauche et à droite du périnée, dans le tiers inférieur de la zone rasée, par 10 incisions, 5 de chaque côté, avec le vaccin traité par la solution saline physiologique. Cet animal est, aussitôt après, inoculé aux deux côtés du tronc, par les multiples incisions habituelles, avec un troisième échantillon de vaccin qui n'a été en contact avec aucun sérum ; on a soin de lui relever et de lui immobiliser la queue à l'aide d'un lien, pendant tout le temps nécessaire à l'absorption du virus déposé dans les incisions périnéales, pour l'empêcher de balayer les deux moitiés du sang vaccinal et de porter ainsi, de l'une à l'autre, les germes différents qu'elles renferment. Après six jours écoulés, quand l'éruption vaccinale est en pleine efflorescence, l'aspect normal des vésicules des flancs permet de juger de la bonne réceptivité de l'animal qui sert de terrain de culture aux trois vaccins à l'essai. On peut reproduire par le dessin l'aspect des vésicules du périnée, au sixième jour, et, de préférence, au septième.

Si le vaccin, inoculé à un animal réceptif, après avoir été mélangé à la solution saline physiologique, donne naissance à de très belles vésicules vaccinales, il n'a rien perdu de sa virulence. Au contraire, le

même vaccin, ensemencé sur le même terrain, après avoir été mélangé à du sérum de la mère, et à du sérum de l'enfant, tantôt ne provoque plus aucune réaction appréciable, tantôt est le point de départ d'une réaction inflammatoire qui aboutit à la formation d'une mince croûte de pus desséché, entre les lèvres des incisions, et tout au plus, en un ou deux points seulement de la longueur d'un très petit nombre de ces incisions, au soulèvement de l'épiderme sous forme de pustulètes rudimentaires et avortées; tantôt enfin donne naissance à des vésicules vaccinales en toutes les incisions ou en un plus ou moins grand nombre d'entre elles.

Dans le premier cas le vaccin a perdu entièrement sa virulence, dans le second cas il a perdu beaucoup de sa virulence, dans le dernier cas, sa virulence ne peut être considérée comme diminuée que si la proportion des inoculations réussies au nombre total des inoculations pratiquées, comparée à ce qu'elle est avec le vaccin non traité et avec le vaccin traité par le sérum artificiel, est manifestement et de beaucoup inférieure. Donc, chez un animal réceptif, quand le vaccin traité par le sérum artificiel se montre virulent, le résultat nul, avorté ou incomplet de l'inoculation avec le virus traité par le sérum de la mère ou avec le virus traité par le sérum de l'enfant, est dû à l'action de ce sérum, qui détruit, affaiblit, ou diminue la virulence du vaccin, qui manifeste des propriétés antivirulentes, plus ou moins marquées. La comparaison des résultats de l'inoculation avec le vaccin traité par

le sérum de l'enfant, tels qu'ils se présentent au sixième ou au septième jour, de part et d'autre du raphé médian périnéal, permet de juger si l'un ou l'autre, ou bien les deux sérums ont exercé une action antivirulente, et d'apprécier, jusqu'à un certain point, le degré relatif du pouvoir antivirulent de l'un et l'autre sérums.

Mais quand les résultats des inoculations avec le vaccin mis en contact avec le sérum artificiel, ne donnent pas naissance à de belles pustules vaccinales, à des éléments imparfaits ou avortés, ou à de rares vésicules, l'expérience est sans valeur; et quel que soit le résultat obtenu par l'inoculation du vaccin traité par le sérum de la mère et par le sérum de l'enfant, il n'est susceptible d'aucune interprétation quant au pouvoir antivirulent.

Chaque animal inoculé montre donc ainsi pour un seul cas à la fois de vaccination intra-utérine humaine, si le pouvoir antivirulent existe ou fait défaut, dans chacun des sérums maternel et fœtal, et dans quelle mesure il est présent. L'existence du pouvoir antivirulent dans un sérum ressort de l'écart des résultats des inoculations avec le vaccin traité par ce sérum d'avec ceux des inoculations avec le même vaccin traité par le sérum artificiel. Il faut toujours tenir compte cependant, dans l'appréciation de ces données expérimentales, du fait que les éléments éruptifs sont constamment d'autant plus beaux, mieux venus, et réussissent en plus grand nombre qu'ils sont plus voisins du raphé médian périnéal. Cet comparai-

son, cet écart permettront de juger si le sérum maternel, si le sérum fœtal possèdent des propriétés antivirulentes ; l'échec de toutes les inoculations, ou du plus grand nombre d'entre elles, le caractère avorté des éléments éruptifs venus, la rareté ou la petitesse des vésicules sont les éléments de cette comparaison. Quand le sérum de la mère et celui de l'enfant se montrent antivirulents, il est possible de comparer le degré de ce pouvoir antivirulent, en faisant intervenir dans cette appréciation, les éléments que nous venons d'indiquer

Nous avons vacciné 123 femmes enceintes ou en couches. Pour des raisons indépendantes de notre volonté, nous n'avons pu recueillir que 66 observations complètes avec vaccination de la mère, et de l'enfant et recherche du pouvoir antivirulent de leur sérum.

Aucune de ces mères n'était inoculée pour la première fois. Toutes avaient été vaccinées antérieurement, à différents âges, de une à huit fois ; et l'époque de la dernière inoculation positive était plus ou moins éloignée, de quelques mois à plus de 40 ans. La plupart de celles qui n'avaient été vaccinées qu'une seule fois, l'avaient été en bas âge. Toutes portaient des cicatrices vaccinales de nombre et de dimensions variables à un ou aux deux bras. Quelques-unes avaient eu la variole.

Les limites extrêmes de leur âge furent de 16 ans à 45 ans, le plus grand nombre avait de 20 à 30 ans. Elles appartenaient donc à tous les âges, à toutes

les époques de la vie sexuelle. C'étaient des primipares et des multipares, indifféremment.

27 mères ont été vaccinées après l'accouchement, le jour même ou le lendemain, sans l'avoir été pendant leur grossesse. 39 femmes ont été vaccinées pendant leur grossesse, la presque totalité dans les 45 derniers jours, en sorte qu'à presque chacun des 45 derniers jours avant l'accouchement correspond la vaccination d'une femme enceinte ; les femmes de cette dernière catégorie ont été réinoculées le jour ou le lendemain de l'accouchement, afin de contrôler leur état d'immunité.

Les résultats de la vaccination, dans chaque catégorie, ont été les suivants :

1^{re} *Catégorie*. — Femmes vaccinées avant la conception, non revaccinées pendant la grossesse, vaccinées après l'accouchement ; 27.

Vaccinées avec succès complet (formation de vésicules ou pustules) : 18.

Vaccinées avec succès incomplet ou modifié (fausse vaccine, vaccinoïde ; formations de croûtes, de nodosités, de papules ou d'ecchymoses) : 7.

Vaccinées avec un résultat absolument négatif, pas de réaction locale : 2.

2^e *Catégorie*. — Femmes vaccinées avant la conception, revaccinées pendant la grossesse, vaccinées après l'accouchement : 39.

Femmes vaccinées avec succès complet (vésicules, pustules) : 24.

Femmes vaccinées avec succès modifié (papules, croûtes, nodosités, ecchymoses) 13.

Femmes vaccinées avec résultat négatif: aucune réaction locale : 2.

Parmi les femmes de cette catégorie, 9 furent vaccinées avec un résultat positif dans les huit jours qui précédèrent l'accouchement.

Vaccinées avec succès complet : 5.

Vaccinées avec succès modifié : 4.

D'après les résultats de la vaccination, les femmes peuvent être divisées en trois classes suivant qu'au moment de l'accouchement elles ont perdu toute immunité, qu'elles possèdent une immunité relative ou une immunité complète.

*Femmes ayant perdu complètement l'immunité
vaccinale au moment de l'accouchement*

OBSERVATION I. — 44 ans, 1 pare, 1 vaccinat. en bas-âge; vaccination actuelle: 1 pustule pour 3 scarifications. Enfant vacciné avec succès 3/3. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION II. — 30 ans, 1 pare. 1 vacc.; vacc. act. 2/2. Garçon de 3,850 gr., vacc. 1/1. Expérience non concluante.

OBSERVATION III. — 24 ans, 1 pare, 1 vacc.; vacc. act.
Coulomb 7

3/3. Garçon 2,380 gr. vacc. 3/3. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION IV. — 24 ans, 5 pare, 1 vacc. ; vacc. act. 1/2. Fille 3,420 gr., vacc. 1/1. Sér. mère et enfant non virulents.

OBSERVATION V. — 24 ans, 1 pare, 1 vacc. ; vacc. act. 3/3. Garçon 3,130 gr., vacc. 1/3. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION VI. — 23 ans, 2 pare, 3 vacc. ; vacc. act. 3/3. Fille 2,800 gr., vacc. 1/1. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION VII. — 21 ans, 1 pare, 1 vacc. ; vacc. act. 2/2. Fille, 3,200 gr., vacc. 2/2. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION VIII. — 21 ans, 1 pare, 1 vacc. ; vacc. act. 3/3. Garçon, 3,830 gr., vacc. 1/2. Sér. mère et enfant nullement antivirulents.

OBSERVATION IX. — 20 ans, 1 pare, 1 vacc. ; vacc. act. 2/2. Garçon 3,000 gr., vacc. 1/1. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION X. — 31 ans. 7 pare, 3 vacc. ; vacc.

act. 3/3. Garçon 3,050 gr., vacc. 3/3. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XI. — 16 ans, 1 pare, 1 vacc. ; vacc. act. 2/2. Garçon, 2,230 gr., vacc. 1/1. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XII. — 25 ans, 2 pare, 2 vacc. ; vacc. act. 2/2. Fille, 3,250 gr., vacc. 2/2. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XIII. — 24 ans, 4 pare, 2 vacc. ; vacc. act. 2/3. Garçon, 3,650 gr., vacc. 3/3. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XIV. — 20 ans, 2 pare, 2 vacc. ; vacc. act. 2/3. Fille 3,250 gr., vacc. 3/3. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XV. — 24 ans, 3 pare, 2 vacc. ; vacc. act. 2/2. Fille 3,350 gr., vacc. 1/1. Expérience non concluante.

OBSERVATION XVI. — 33 ans, 7 pare, 4 vacc. ; vacc. act. 3/3. Fille 2,750 gr., vacc. 1/1. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XVII. — 19 ans, 1 pare, 2 vacc. ; vacc. $\frac{2}{3}$. Garçon 3,080 gr., vacc. $\frac{1}{2}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XVIII. — 25 ans, 3 pare, 2 vacc. ; vacc. act. $\frac{2}{2}$. Fille 3,700 gr., vacc. $\frac{1}{2}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XIX. — 29 ans, 6 pare, 2 vacc. ; vacc. act. $\frac{2}{3}$. Garçon, 3,450 gr., vacc. $\frac{2}{2}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XX. — 31 ans, 5 pare, 2 fois la variole dans l'enfance ; 1 vacc. à 12 ans ; vacc. act. $\frac{3}{3}$. Garçon 2,800 gr., vacc. $\frac{1}{2}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXI. — 23 ans, 1 pare, 1 vacc. ; vacc. act. $\frac{3}{3}$. Garçon 3,225 gr., vacc. $\frac{3}{3}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXII. — 27 ans, 4 pare, 3 vacc. ; vacc. act. $\frac{3}{3}$. Fille 2,600 gr., vacc. $\frac{1}{3}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXIII. — 30 ans, 4 pare, 2 vacc. ; vacc. act. $\frac{3}{3}$. Enfant 3,025 gr., vacc. $\frac{1}{1}$. Sér. mère et enfant non antivirulents.

Toutes ces femmes avaient été vaccinées en bas âge ou dans l'enfance, 11 avaient été vaccinées une seule fois, 8 avaient été revaccinées, 4 avaient subi trois vaccinations. Une avait eu la variole dans l'enfance, et avait été vaccinée postérieurement avec succès. Le temps écoulé entre la dernière inoculation positive, antérieure à la grossesse et le moment de l'accouchement variait de 2 ans à plus de 40 ans. Toutes ces femmes, vaccinées avec plein succès le jour ou le lendemain de l'accouchement, quelques-unes dans les six derniers jours de la grossesse, avaient donc perdu depuis plus ou moins longtemps, au moment du l'accouchement, l'immunité que leur avait conféré la vaccination antécédente, 10 étaient primipares, 13 multipares.

Le sérum d'aucune d'elles ne se montra sensiblement antivirulent ; tous leurs enfants furent vaccinés avec succès, le jour ou le lendemain de leur naissance tous furent sensibles à la première vaccination, à l'exception d'un seul (obs. XXII) qui se montra sensible à la deuxième. Le sérum d'aucun enfant ne se montra antivirulent.

*Femme possédant une immunité relative au moment
de l'accouchement*

- a) *Non vaccinées pendant la grossesse, vaccinées après l'accouchement (succès modifié) sans sérum antivirulent.*

OBSERVATION XXIV. — 25 ans, 2 parc, 1 vacc. à

13 ans ; vacc. actuelle : 2 papules /2. Fille, 3440 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXV. — 21 ans, 1 pare, 2 vacc. à 1 et 10 ans ; vacc. actuelle : 3 papules /3. Fille, 2880 gr. vacc. résultat inconnu. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXVI. — 20 ans, 1 pare, 2 vacc. ; vacc. actuelle : 3 papules /3. Fille, 2650 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXVII. — 21 ans, 4 pare, 7 vacc. (la dernière à 19 ans). Vacc. actuelle : 3 croûtes /3, enfant, 3150 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfants non antivirulents.

OBSERVATION XXVIII. — 23 ans, 2 pare. 1 vacc., variole à 19 ans. Vacc. actuelle : 2 papules /3. Fille, 3660 gr. Sérum mère et enfant nullement antivirulents.

Avec sérum antivirulent

OBSERVATION XXIX. — 22 ans, 1 pare. 3 vacc. à 1, 7, 15 ans ; vacc. actuelle : 2 papules /3. Fille, 2780 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION XXX. — 34 ans, 11 pare, 5 vacc. à 1, 20, 22, 23, 30 ans ; vacc. actuelle : 2 papules /2. Garçon, vacc. 1/2. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

*b) Vaccinées dans la dernière semaine de la grossesse
(succès modifié) sans sérum antivirulent.*

OBSERVATION XXXI. — 20 ans, 2 pare, 3 vacc. à 1, 10, 12 ans ; vacc. actuelle : 2 croûtes /3. Fille 2830 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXXII. — 25 ans, 1 pare, 3 vacc. à 1, 23, 25 ans ; vacc. actuelle : 3 ecchymoses /3. Garçon, 2800 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfants non antivirulents.

Avec sérum antivirulent

OBSERVATION XXXIII. — 34 ans, 3 pare, 2 vacc. à 1 et 12 ans ; vacc. actuelle : 2 jours avant l'accouchement 3 croûtes /3. Garçon, 3380 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfants antivirulents.

OBSERVATION XXXIV. — 31 ans, 2 vacc. vacc. actuelle : 1 croûte /3. Fille, 4200 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

Toutes ces femmes, qui possédaient une immunité relative au moment de l'accouchement, mirent au monde des enfants qui se montrèrent sensibles à la vaccine. Il faut en excepter l'enfant de l'observation 25, qui ne fut vacciné qu'une seule fois sans succès ; ce cas ne saurait comporter de conclusion rigoureuse. Les pustules vaccinales des nouveau-nés furent aussi

belles, aussi bien développées que celles des enfants nés de mères douées de réceptivité complète. L'immunité relative de la mère n'exerça aucune influence sur leur évolution, ou sur leurs dimensions, ou sur leurs autres caractères.

Quatre des mères possédaient, avec une immunité relative, un sérum sanguin doué de propriétés faiblement antivirulentes ; la dernière vaccination positive remontait chez deux d'entre elles à 7 ans et à 4 ans, chez les deux autres à 4 jours et à 2 jours avant le moment de l'accouchement. Leurs enfants possédaient un sérum sanguin doué des mêmes propriétés antivirulentes et au même degré que leurs mères. Ils furent vaccinés avec plein succès ; ils est toutefois à remarquer que chez l'un d'eux la première inoculation échoua, la seconde réussit.

Femmes possédant une immunité complète acquise pendant la grossesse.

a) Du fait d'une vaccine typique (pustules)

OBSERVATION XXXV. — 28 ans, 1 pare. vacc. ant. vacc. act. 1^{er}2, 3 mois et 10-jours avant l'accouchement, garçon, 3870 gr. vacc. 1^{er}1. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXXVI. — 37 ans, 2 pare. 3 vacc. ant. vacc. act. 3^{er}3, 45 j. avant accouchement. Fille 2590 gr., vacc. 1^{er}1. Sér. mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION XXXVII.—30 ans, 1 pare, 1 vacc. ant., vacc. act. 2½. 42 j. avant accouchement. Fille 2800 gr. vacc. 1½. Sérum mère et enfant fortement antivirulents.

OBSERVATION XXXVIII. — 26 ans, 1 pare. 1 vacc. ant.; vacc. act. 3½. 40 j. avant accouchement. Garçon 3050 gr. vacc. Insuccès. Sérum mère et enfant antivirulents, sérum de l'enfant plus antivirulent que celui de la mère.

OBSERVATION XXXIX. — 23 ans. 1 pare, 1 vac. ant., vacc. act. 2½. 33 j. avant l'accouchement. Fille 3730 gr. vacc. Insuccès. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION XL. — 28 ans, 6 pare. 1 vacc. ant.; vacc. act. 2½. 30 j. avant l'accouchement. Garçon, vacc 3½. Sérum mère et enfant nullement antivirulents.

OBSERVATION 41.— 21 ans, 1 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 3½. 28 j. avant l'accouchement. Fille 2330 gr. vacc. Insuccès. Sérum mère très antivirulent.

OBSERVATION XLII. — 41 ans. 10 pare. 1 vacc. ant. vacc. act. 3½. 27 j. avant l'accouchement. Garçon 4780 gr. vacc. 2½. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION XLIII. — 20 ans, 1 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 3½, 26 jours avant l'accouchement. Garçon, 3,420 gr. vacc. 1½. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION XLIV. — 26 ans, 1 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 2½3, 23 jours avant l'accouchement. Fille 2850 gr. vacc. insuccès. Sérum mère très antivirulent.

OBSERVATION XLV. — 31 ans, 6 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 3½3, 20 jours avant l'accouchement. Fille 3,300 gr. vacc. 1½2. Sérum mère et enfant très faiblement antivirulents.

OBSERVATION XLVI. — 22 ans, 1 pare, 2 vacc. ant.; vacc. 3½3, 19 jours avant l'accouchement. Fille 2,900 gram. vac. 1½4. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION XLVII. — 36 ans, 3 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 3½3. 19 jours avant l'accouchement. Fille 3,410 gr. vacc 1½1. Sérum mère et enfant très antivirulents.

OBSERVATION XLVIII. — 28 ans, 1 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 3½3, 15 jours avant l'accouchement. Fille 2,510 gr. Vacc. insuccès. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION XLIX. — 27 ans, 2 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 2½3, 14 jours avant l'accouchement. Fille 2,980 gr. vacc. 1½1. Sérum mère très antivirulent, enfant faiblement antivirulent.

OBSERVATION L. — 18 ans, 1 pare, 2 vacc. ant.; vac. act. 3½3, 13 jours avant l'accouchement. Fille 2,680 gr. vac. 1½1, Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LI. — 31 ans, 1 pare, 2 vacc. ant.; vacc. act. 3/3, 12 jours avant l'accouchement. Fille 2,430 gr. vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LII. — 36 ans, 2 pare, 1 vacc. ant.; vacc. act. 3/3, 9 jours avant l'accouchement. Garçon 3750 gr. vacc. 1/1. Sérum enfant non antivirulent.

OBSERVATION LIII. — 35 ans, 6 pare, 1 vacc. ant. vacc. act. 3/3, 8 jours avant l'accouchement; garçon 3,300 gr., vacc. 2/2. Sérum mère et enfant non antivirulents.

b) Du fait d'une vaccine modifiée (vaccinoïde)

OBSERVATION LIV. — 37 ans, 7 pare, 3 vacc. ant. en bas-âge et à 33 ans; vacc. act. 2 croûtes 1/3, 30 jours avant l'accouchement; garçon 3,300 gr., vacc. 4/4. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LV. — 26 ans, 4 pare, 2 vacc. ant. à 1 et 10 ans; vacc. act. 2 croûtes 1/3, 27 jours avant l'accouchement; fille 3,750 gr., vacc. 1/1. Expérience non concluante.

OBSERVATION LVI. — 8 pare, 2 vacc. ant., en bas âge et à 24 ans; vacc. act. 3 pap. 1/3, 21 jours avant l'accouchement; fille 3,880 gr. vacc. 2/2. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LVII. — 32 ans, 5 pare, 2 vacc. ant. en bas âge et à 12 ans ; vacc. act. 3 pap. 13, 20 jours avant l'accouchement ; garçon 3,330 gr., vacc. 2/2. Sérum enfant non antivirulent.

OBSERVATION LVIII. — 19 ans, 3 pare, 2 vacc. ant. à 10 et 19 ans ; vacc. act. 2 pap. 13, 18 jours avant l'accouchement : fille 3,350 gr., vacc. 1/2. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION L'X. — 28 ans, 3 pare, 2 vacc. ant. en bas âge et à 25 ans ; vacc. act. 3 croûtes 13, 17 jours avant l'accouchement ; garçon 3,150 gr., vacc. act. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LX. — 32 ans, 2 pare, 1 vacc. ant. en bas âge ; vacc. act. 3 croûtes 13, 16 jours avant l'accouchement ; garçon 3,230 gr., vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LXI. — 32 ans, 3 pare, 3 vacc. ant. 1 an, 20, 30 ans ; vacc. act. 3 papules 13, 14 jours avant l'accouchement ; fille 4,020 gr., vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LXII. — 42 ans, 5 pare, 3 vacc. ant. à 1 et 10 ans ; vacc. act. 3 papules 13, 11 jours avant l'accouchement ; garçon 3,480 gr., vacc. 1/2. Expérience non concluante.

Parmi les femmes qui possédaient, au moment de l'accouchement, une immunité complète, acquise pendant la grossesse, du fait d'une vaccination avec plein succès, 7 n'avaient pas un sérum sanguin doué de pouvoir antivirulent. La vaccination précédait l'accouchement de plus de 5 mois, de un mois et demi, d'un mois jusqu'à 13, 12, 9, et 8 jours.

Leurs enfants furent tous sensibles à la vaccine, le sérum sanguin d'aucun d'eux n'était antivirulent.

9 femmes possédant l'immunité complète au moment de l'accouchement, avaient été vaccinées avec succès modifié pendant le dernier mois de la grossesse depuis 30 jusqu'à 11 jours avant le terme. Le sérum d'aucune d'elles ne fut antivirulent. Tous leurs enfants furent vaccinés avec plein succès ; aucun ne possédait un sérum antivirulent. Dans ces cas, comme dans le précédent, la vaccine du nouveau-né ne parut influencée en quelque manière par l'état d'immunité de la mère.

12 femmes, possédaient l'immunité complète au moment de l'accouchement du fait d'une vaccination avec plein succès pendant la grossesse, et possédaient en même temps un sérum sanguin doué du pouvoir antivirulent. La vaccination précédait de 42 jours à 14 jours l'accouchement. Sept enfants furent vaccinés avec plein succès : leur sérum était antivirulent. Cinq nouveau-nés se montrèrent réfractaires à la vaccine ; un seul ne reçut qu'une inoculation ; elle était suffisante ; trois furent vaccinés deux fois sans succès ; deux le furent trois fois sans résultat, dans les premières semaines après la naissance. La vaccination de

leurs mères précédait de 40, 33, 28, 23, 15 jours l'accouchement. Le sérum des mères était antivirulent, le sérum des enfants l'était aussi, dans les trois cas où il fut examiné. Il y a donc eu transmission intra-utérine du pouvoir antivirulent du sérum et de l'immunité vaccinale.

*Femme possédant une immunité complète acquise
avant la conception*

a) Par le fait d'une variole

OBSERVATION LXIII. — 33 ans, 4 pare, 3 vacc. dans l'enfance, variole postérieure, à 12 ans, vacc. act. 0/2; garçon 2,560 gr., vacc. 1/1. Sérum mère et enfant non antivirulents.

b) Par le fait d'une vaccination

OBSERVATION LXIV. — 36 ans, 1 pare, 1 vacc. en bas âge, vacc. act. 0/3; fille, 3,300 gr., vacc. 3/3. Sérum mère et enfant non antivirulents.

OBSERVATION LXV. — 31 ans, 3 pare, 2 vacc. à 1 et 8 ans, 2 vacc. act. 0/5; enfant 3,700 gr., vacc. 2/3. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION LXVI. — 29 ans, 4 pare, 3 vacc. ant.

à 1, 21 et 25 ans, vacc. act. 0/2 ; fille 3,850 gr., vacc. in-succès 0/4. Sérum mère et enfant très fortement antivirulents.

Quatre femmes possédaient, au moment de l'accouchement, une immunité complète acquise avant la conception, 3 par le fait d'une vaccination, une par le fait d'une variole. Deux avaient un sérum non doué de pouvoir antivirulent ; leurs deux enfants furent vaccinés avec succès ; leur sérum n'était pas antivirulent. Le sérum des deux autres femmes était antivirulent. Celui de leurs enfants l'était au même degré : l'un fut sensible à la vaccine, l'autre résista à deux vaccinations suffisantes. La transmission du pouvoir antivirulent de la mère à l'enfant s'effectua dans les deux cas ; mais dans un seul cas celui de l'immunité et du pouvoir antivirulent.

En résumé, de toutes ces observations, il résulte que six enfants se sont montrés réfractaires à la vaccine et qu'ils doivent être considérés comme possédant l'immunité congénitale.

Nous résumons l'ensemble des recherches dans le tableau suivant :

Au moment de l'accouchement :

1° Femmes ayant perdu complètement l'immunité vaccinale 23. Sérum antivirulent, mère et enfant 0 ; immunité congénitale 0.

2° Femmes possédant une immunité relative, 11.

7, non vaccinées pendant la grossesse, vaccinées après l'accouchement :

Sérum mère et enfant nullement antivirulents 5 ;
immunité congénitale 0.

Sérum mère et enfant faiblement antivirulents, 2.
4 vaccinées dans la dernière semaine de la grossesse :

Sérum mère et enfant nullement antivirulents 2 ;
immunité congénitale 0.

Sérum mère et enfant antivirulents, 2. Immunité
congénitale, 0.

3° Femmes possédant une immunité complète, 32.

a) Acquisée pendant la grossesse, 28 :

Par le fait d'une vaccine typique, 19.

Sérum mère et enfant nullement antivirulents, 7 ;
immunité congénitale, 0.

Sérum mère et enfant antivirulents, 12 ; immu-
nité congénitale, 5.

Par le fait d'une vaccine modifiée, 9 :

Sérum mère et enfant antivirulents 9 ; immunité
congénitale, 0.

b) Acquisée avant la conception 4 :

Par le fait d'une vaccination, 3.

Sérum mère et enfant non antivirulents 1 ; im-
munité congénitale, 0.

Sérum mère et enfant antivirulents, 2 ; immunité
congénitale, 1.

Par le fait d'une variole, 1.

Sérum non antivirulent, immunité congénitale, 0.

Tous les enfants qui ont fait preuve d'immunité
congénitale, étaient issus de mères dont l'immunité
était complète et le sérum antivirulent au moment de

l'accouchement. Mais toutes les mères, chez qui l'immunité complète s'accompagnait du pouvoir antivirulent du sérum, si elles ont transmis dans tous les cas à leurs enfants le pouvoir antivirulent du sérum, n'ont transmis l'immunité qu'à un petit nombre d'entre eux.

De même, tous les enfants doués d'immunité congénitale, avaient un sérum antivirulent. Mais tous les enfants qui avaient un sérum antivirulent n'ont pas fait preuve d'immunité ; ce n'est qu'un très petit nombre d'entre eux, appartenant à une catégorie déterminée, qui se sont montrés réfractaires à la vaccine.

Le pouvoir antivirulent du sérum, chez la mère, s'est trouvé constamment lié à une immunité de la peau vis-à-vis du virus vaccinal. Chez l'enfant, tantôt dans la plupart des cas, le pouvoir antivirulent du sérum n'est pas accompagné d'immunité de la peau, tantôt, et rarement, il est accompagné d'une immunité complète de la peau. Chez la femme, quand il y a pouvoir antivirulent du sérum, il y a toujours et nécessairement immunité cutanée ; mais il peut y avoir immunité cutanée sans pouvoir antivirulent du sérum, à la deuxième phase de la période d'immunité. Chez le nouveau-né, quand il y a pouvoir antivirulent du sérum, il n'y a pas corrélativement et constamment immunité cutanée ; mais il n'y a jamais immunité cutanée sans pouvoir antivirulent du sérum. Le rapport du pouvoir antivirulent du sérum à l'immunité cutanée est constant chez la mère ; il est inconstant chez le nouveau-né.

Nous pouvons apprécier l'influence de certains
Coulomb

facteurs sur la transmission intra-utérine du pouvoir antivirulent et de l'immunité, d'après les observations suivantes auxquelles nous ajoutons un cas, où l'examen du sang n'a pu être fait.

OBSERVATION I. — B... Berthe, 26 ans, 1 pare. Dernières règles 15-20 août 1898 ; 1^{re} vacc. bas-âge, succès ; vacc. actuelle le 13 avril 1899, 40 jours avant l'accouchement, par 3 scarifications. 3 pustules d'un centimètre chacune de diamètre. — Garçon, 3050 gr., vacciné à 2 jours par une scarification, à 8 jours par une scarification sans résultat. Sérum de la mère et de l'enfant antivirulents ; le sérum de l'enfant est plus antivirulent que celui de la mère.

OBSERVATION II. — A....., 23 ans, 1 pare. Dernières règles 8-12 mai 1898 ; 1^{re} vacc. bas-âge, succès ; 2^e vacc. actuelle 33 jours avant l'accouchement, le 16 janvier 1899, 2 pustules pour 2 incisions. Fille, 3730 gr., vaccinée sans succès à 1 jour par 2 scarif. et à 7 jours par 2 scarifications. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION III. — G.... Louise, 21 ans, 1 pare. Dernières règles fin septembre 1898 ; 1^{re} vacc. en bas-âge, succès ; 2^e vacc. actuelle, 28 jours avant l'accouchement, 3 pustules d'un centimètre pour 3 scarifications. Fille, 2330 gr. Vaccinée 2 fois sans succès aux deux bras à 2 et à 7 jours. Sérum de la mère très-antivirulent.

OBSERVATION IV. — B... Marg..., 26 ans, 1 pare. Dernières règles, octobre 1898 ; 1^{re} vacc. bas-âge, succès :

2^e vacc. actuelle 10 mai 1899, 23 jours avant l'accouchement, 3 pustules d'un centimètre pour 3 scarifications. Fille de 2850 gr. vaccinée une fois sans succès par 1 scarification le jour de la naissance. Sérum de la mère très-antivirulent.

OBSERVATION V. — P... Léonie, 28 ans, 1 pare. Dernières règles 6-9 octobre 1898 ; 1^{re} vacc. en bas-âge, succès ; 2^e vacc. actuelle 4 mai 1899, 15 jours avant l'accouchement ; 3 pustules d'un centimètre pour 3 scarifications. Fille de 2510 gr. vaccinée 3 fois sans succès à 2 jours, 10 jours, 21 jours. Sérum mère et enfant faiblement antivirulents.

OBSERVATION VI. — F... P..., 29 ans, 4 pare. Dernières règles 3-6 mai 1898 ; 3 vacc. art. en bas-âge, à 21 et 25 ans. Vacc. actuelle 0/2. Fille 3850 gr., vaccinée 2 fois sans succès par 2 scarifications à 1 jour et à 7 jours. Sérum mère et enfant très fortement antivirulents.

OBSERVATION VII. — 30 ans, 3 pare. Dernières règles 27-28 avril 1898 ; 2 vacc. ant. à 1 et 26 ans. Vacc. actuelle, 112 jours avant l'accouchement, 3 pustules pour 3 scarifications. Grossesse triple, un enfant vivant, fille de 2250 gr., vaccinée 3 fois sans succès à 2, 7 et 13 jours. Sérum non examiné.

De l'ensemble des observations ressortent plusieurs faits :

1^o Toutes les femmes qui avaient perdu l'immunité vaccinale au moment de l'accouchement, avaient

un sérum nullement antivirulent ; leurs enfants, dont le sérum n'était pas antivirulent, montrèrent une réceptivité complète pour la vaccine.

2° Toutes les femmes, possédant une immunité complète ou une immunité relative, dont le sérum était antivirulent (18), mirent au monde des enfants dont le sérum était antivirulent. Dans la plupart des cas (14), le sérum de la mère et celui de l'enfant avaient au même degré le pouvoir antivirulent, faible dans dix cas, fort dans deux cas, très fort dans deux cas chez la mère et l'enfant, et dans deux autres cas chez la mère seule.

Dans deux expériences, le sérum de la mère et celui de l'enfant se montrèrent antivirulents à des degrés inégaux : une fois le sérum de la mère fut trouvé très antivirulent, celui de son enfant faiblement antivirulent (ob. 53) ; une autre fois, le sérum de l'enfant était plus fortement antivirulent que celui de la mère (obs. 43).

La transmission du pouvoir antivirulent du sérum de la mère à l'enfant paraît donc s'effectuer dans tous les cas.

3° Toutes les femmes qui possédaient une immunité relative au moment de l'accouchement, avec ou sans sérum antivirulent, donnèrent naissance à des enfants avec ou sans sérum antivirulent, dont aucun n'avait d'immunité et qui furent tous sensibles à la vaccine.

4° Toutes les femmes, vaccinées avec un succès modifié pendant la grossesse, qui possédaient l'im-

munité complète au moment de l'accouchement, n'avaient pas le sérum antivirulent, elles donnèrent naissance à des enfants dont aucun ne présenta de sérum antivirulent, ni d'immunité, et qui furent tous sensibles à la vaccine.

5° Des femmes, vaccinées avec plein succès pendant la grossesse, qui possédaient une immunité complète au moment de l'accouchement, les unes avaient un sérum nullement antivirulent, leurs enfants n'avaient ni sérum antivirulent ni immunité, ils furent tous sensibles à la vaccine ; les autres avaient le sérum antivirulent (12), elles le transmirent toutes à leurs enfants, mais tandis que sept de ceux-ci étaient sensibles à la vaccine, cinq s'y montraient réfractaires. Chez les premiers, il y avait transmission du pouvoir antivirulent, non transmission de l'immunité.

Chez les seconds, il y avait transmission du pouvoir antivirulent et transmission de l'immunité.

6° Des femmes, vaccinées sans résultat pendant la grossesse, qui possédaient une immunité complète au moment de l'accouchement, acquise avant la conception, les unes (2) avaient le sérum nullement antivirulent : leurs enfants furent sensibles à la vaccine ; les autres (2) avaient le sérum antivirulent ; tandis qu'un d'eux était sensible à la vaccine, l'autre s'y montrait réfractaire.

En résumé, les enfants n'ont jamais l'immunité quand ils naissent :

1° de mères ayant perdu l'immunité vaccinale ;

2° de mères possédant une immunité relative, avec ou sans sérum antivirulent ;

3° de mères possédant une immunité complète par le fait d'une vaccine modifiée pendant la grossesse, ou par le fait d'une vaccination ou d'une variole antérieure à la conception, sans sérum antivirulent.

Ils peuvent avoir tantôt une réceptivité complète, tantôt et moins souvent une immunité complète quand ils naissent : De mères possédant une immunité complète, par le fait d'une vaccine typique pendant la grossesse, ou d'une vaccination antérieure à la conception, avec sérum antivirulent.

Il ressort de ce tableau que ni l'âge de la femme, ni le nombre des grossesses, ni celui des vaccinations antérieures, ni l'âge de la grossesse n'exercent d'influence sur la transmission de l'immunité de la mère à l'enfant. Il est facile de le comprendre, puisqu'aucun de ces facteurs, ni tous réunis, n'ont d'action sur la genèse du pouvoir antivirulent ou sur sa durée, ou son intensité. Deux conditions interviennent : le caractère parfait de la dernière vaccination positive, et un intervalle de temps minimum de deux semaines environ séparant le moment de l'inoculation de celui de l'accouchement.

L'influence de la forme de l'éruption vaccinale ressort de nos observations, comme de celles des expérimentateurs que nous avons cités. Nous pouvons mieux comprendre, toutefois, après nos recherches pourquoi l'immunité complète, consécutive à une

vaccine normale, peut se transmettre, pourquoi l'immunité aussi complète, consécutive à une vaccine modifiée, avortée, ou vaccinoïde ne se transmet pas. C'est que l'immunité par le fait d'une vaccine normale s'accompagne le plus souvent du pouvoir antivirulent du sérum sanguin, que ce pouvoir, de durée variable, peut persister plus de 25 ans et même plus de 50 ans (Béclère) après l'infection vaccinale. Au contraire, le pouvoir antivirulent du sérum des mères vaccinées avec un résultat modifié, a fait défaut chez la plupart d'entre elles, à des époques différentes ; il peut, suivant MM. Béclère, Chambon et Ménard, ne se montrer que pendant quelques semaines, pendant quelques jours, il peut même n'y être décelé à aucun moment. Quand il existe, il est fugace et faible. La transmission de l'immunité étant liée à celle du pouvoir antivirulent, on conçoit que dans la vaccine modifiée, il n'y ait pas d'immunité congénitale, et qu'une vaccine normale seule puisse la comporter.

D'autre part, si le pouvoir antivirulent d'un sérum de sujet vacciné avec plein succès, peut durer un grand nombre d'années, son apparition demande un certain temps après l'inoculation pour se faire. On conçoit donc que dans l'intervalle qui sépare la vaccination de son apparition, il n'y ait pas lieu à immunité transmise ; de même, quand il a disparu et que l'immunité de la peau persiste, la mère ne transmet pas son immunité.

L'immunité vaccinale, se traduisant par l'échec complet de l'inoculation, survient en général du 8 au

10^e jour, souvent plus tôt, rarement plus tard. Nous l'avons trouvée complète, dans nos recherches, au 9^e jour de l'inoculation.

Chez 3 femmes, vaccinées avec plein succès, le sérum recueilli 1, 2, 6 jours après l'inoculation ne présentait aucun pouvoir antivirulent. Chez 3 femmes vaccinées avec plein succès, le sérum recueilli 9 jours, 12, 13 jours après l'inoculation, ne manifestait pas de pouvoir antivirulent. Le pouvoir antivirulent du sérum est apparu dans un cas au 14^e jour, et c'est là l'époque plus précoce de son apparition, d'après nos recherches, chez les sujets vaccinés avec plein succès.

L'immunité de la peau est donc complète avant que le sang ne soit devenu antivirulent ; elle paraît précéder de plusieurs jours (6) l'apparition de la substance antivirulente dans le sang.

D'après ces faits, on comprend que l'immunité, quoique complète, à la suite d'une vaccine normale, ne puisse se transmettre tant que le pouvoir antivirulent du sang n'est pas apparu. Voilà pourquoi la transmission de l'immunité de la mère à l'enfant ne s'observe qu'avant la deuxième semaine qui précède l'accouchement.

La rareté de l'immunité congénitale s'explique ainsi que son inconstance par les faits précédents. Si l'on considère que seuls peuvent la posséder les enfants issus de mères douées d'immunité complète au moment de l'accouchement, par le fait d'une vaccine normale antérieure de deux semaines au moins à la naissance, et parmi ces mères, de celles dont le sérum

est antivirulent, et que parmi ces enfants qui réunissent les conditions de l'immunité congénitale, un petit nombre seulement le possèdent, on comprendra cette rareté et cette inconstance de la transmission.

Une question se pose. Pourquoi les femmes qui se trouvent dans les conditions requises pour transmettre l'immunité à leurs enfants, vaccine typique, pouvoir antivirulent de sérum, immunité complète, donnent-elles naissance à des enfants, qui, possédant tous un sérum antivirulent, tantôt ne font preuve d'aucune immunité, tantôt et moins souvent possèdent l'immunité ? Pourquoi, chez le nouveau-né, le pouvoir antivirulent du sérum tantôt est-il accompagné de l'immunité de la peau, tantôt est-il accompagné, le plus souvent, de réceptivité de la peau ?

La question a deux aspects : il faut en chercher la réponse du côté de chacun des deux termes mis en rapport, du côté de la mère et du côté de l'enfant.

Les expériences de MM. Bécélère, Chambon et Ménard ont montré que les caractères chimiques de la substance antivirulente du plasma des vaccinés se rapprochent singulièrement de ceux de la substance agglutinante du sérum des typhiques, mises à part la question de l'action spécifique et celle de la signification, réaction d'immunité ou d'infection. Chimiquement elle se rapproche des agglutinines ; l'analogie la plus importante dans le sujet qui nous occupe est fournie par la manière dont les deux substances se comportent vis-à-vis des filtres de porcelaine et du placenta : elles traversent ces deux barrières. L'étude

expérimentale du passage de la substance agglutinante de la mère au fruit par le sang ou par le lait, chez la femme et chez les animaux, peut éclairer la question de la transmission de l'immunité vaccinale.

Dans la fièvre typhoïde humaine, les observations de MM. Chambrelent et R. Saint-Philippe (1896), de MM. Mossé et Daunic (1897), de MM. Mossé et Frenkel (1899), de MM. Chaillous et Delamare (1899), de M. Etienne (1899), ont établi le passage de la substance agglutinante à travers le placenta.

Les observations de MM. Landouzy et Griffon (1897), de M. Castaigne (1897), de MM. Courmont et Cade (1899), établissent sa transmission par l'allaitement. Cette transmission n'est pas constante (faits de Etienne (1896), Charrier et Apert (1896), Thiercelin et Lenoble (1896).)

Dans l'infection eberthienne animale, la transmission de la mère au fœtus de la substance agglutinante est observée chez la lapine par MM. Widal et Sicard (1896), Remlinger (1899) : chez le cobaye, par Remlinger ; la transmission par l'allaitement chez la souris, par MM. Widal et Sicard, par M. Castaigne. — Des faits négatifs pour le passage à travers le placenta sont rapportés par MM. Achard et Bensaude, chez le lapin, par MM. Widal et Sicard, chez le cobaye et le chat ; pour la transmission par l'allaitement, par Remlinger.

Dans l'infection produite par le *Proteus vulgaris*, MM. Lannelongue et Achard ont obtenu le passage

de la propriété agglutinante à travers le placenta, chez le cobaye.

Dans l'infection cholérique, MM. Achard et Bensaude, chez le cobaye, observent le passage de la substance agglutinante de la mère au fœtus. J. Bossaert, chez la chèvre, observe en outre son passage dans le lait et sa transmission par l'allaitement (1898).

Dans le charbon, d'après les expériences de O. Gengou (1899) sur la chèvre, les agglutinines ne semblent pas passer au fœtus, chez l'animal immunisé.

Ainsi, la transmission du pouvoir agglutinant est inconstante. Dans tous les cas, le pouvoir agglutinant du sérum fœtal était plus faible que celui du sérum de la mère. Il y a une seule exception : dans l'observation d'Etienne, la mensuration du pouvoir agglutinatif était plus élevée dans le sang fœtal que dans le sang maternel.

Dans les cas de non-transmission, l'immunisation de la mère n'était pas poussée à un assez haut degré. Remlinger a montré que la mère ne transmet à ses rejetons la propriété agglutinante que si l'immunisation a été poursuivie pendant la gestation. Les cas de transmission concernent des animaux hypervaccinés ou hyperimmunisés, dont le sang possédait un pouvoir agglutinant assez considérable. Aussi M. Achard considère-t-il comme vraisemblable que l'intensité du pouvoir agglutinant dans le sang maternel est la raison — ou du moins l'une des raisons — de sa transmission au fœtus. MM. Mossé et Frenkel font intervenir, outre l'énergie du pouvoir agglutinant

maternel, surtout la durée pendant laquelle les matières agglutinantes imprègnent le placenta, comme conditions importantes de la transmission du pouvoir agglutinant de la mère à l'enfant, par le sang ou par le lait.

Ces conditions qui paraissent intervenir dans la transmission du pouvoir agglutinant de la mère au fœtus, jouent-elles un rôle dans la transmission de l'immunité vaccinale ? La durée d'action et l'énergie du pouvoir antivirulent sont-elles des facteurs d'immunité congénitale ?

Le pouvoir antivirulent du sérum des mères vaccinées avec plein succès s'est montré pour la première fois dans nos expériences au 14^e jour de l'inoculation. Il n'existait pas au 9^e et 12^e jours. La transmission de l'immunité de la mère à l'enfant s'est effectuée dans un cas 15 jours après la vaccination maternelle. Des femmes enceintes vaccinées avec un égal succès, le même nombre de jours avant l'accouchement, depuis 8 jours jusqu'à plus de 3 mois avant, et qui avaient le sérum antivirulent, ont tantôt transmis, rarement, tantôt n'ont pas transmis l'immunité. D'autre part, des femmes peuvent transmettre une immunité et un pouvoir antivirulents acquis avant la conception. Le rôle de la condition, durée d'action, ne ressort donc pas des résultats expérimentaux obtenus dans l'étude des rapports de la substance antivirulente avec l'immunité transmise.

La notion d'intensité, appliquée au pouvoir agglutinant du sérum en vue d'expliquer l'incons-

tance de sa transmission, est aussi applicable au pouvoir antivirulent du sérum qui comporte des degrés.

L'intensité du pouvoir antivirulent du sérum maternel ne paraît jouer aucun rôle, tout au moins qu'un rôle secondaire dans sa transmission au fœtus, d'après nos recherches, puisque dans tous les cas où ce pouvoir existait dans le sang de la mère, il a été constaté dans le sérum fœtal. Il n'en est pas de même du rôle que l'intensité du pouvoir antivirulent joue dans la transmission de l'immunité. Ainsi le sérum des six femmes qui ont transmis l'immunité était :

Très fortement antivirulent dans 4 cas ;

Faiblement antivirulent dans 2 cas.

Le sérum des 12 femmes qui n'ont pas transmis l'immunité était :

Faiblement antivirulent dans 9 cas ;

Fortement antivirulent dans 3 cas.

Les mères qui ont transmis l'immunité avaient dans les deux tiers des cas un sérum très fortement antivirulent ; dans l'autre tiers, un sérum faiblement antivirulent, celles qui ne l'ont pas transmise avaient dans les trois quarts des cas un sérum faiblement antivirulent, dans l'autre quart un sérum fortement antivirulent.

Si nous considérons la transmission ou la non transmission de l'immunité en rapport avec l'intensité du pouvoir antivirulent, indépendamment de la mère, nous constatons :

Sérum très fortement ou fortement antivirulent,
7 cas :

Transmission de l'immunité....	4 cas
Non transmission.....	3 cas
Sérum faiblement antivirulent, 11 cas :	
Transmission de l'immunité....	2 cas
Non transmission.....	9 cas

Quand le sérum maternel était dans 7 cas d'intensité forte ou très forte, la transmission de l'immunité s'est faite dans plus de la moitié des cas (précisément dans ceux où elle semblait d'un degré supérieur, qualifié très fort). Quand le sérum maternel était faiblement antivirulent, il n'y a eu d'immunité congénitale que dans moins du quart des cas.

La proportion des cas d'immunité congénitale est d'autant plus grande que le sérum maternel est plus antivirulent. Une mère a d'autant plus de chances de transmettre à son enfant l'immunité vaccinale que le pouvoir antivirulent de son sérum est plus élevé.

Tel est le rôle que joue l'intensité du pouvoir antivirulent dans la transmission de l'immunité. C'est là le facteur maternel. Explique-t-il tous les faits ? A coup sûr, la plupart d'entre eux, transmission de l'immunité quand le pouvoir antivirulent est très fort, non transmission quand il est faible. Mais il y a des exceptions assez nombreuses, transmission de l'immunité avec pouvoir antivirulent faible, non transmission avec pouvoir antivirulent fort. Faut-il incriminer

miner dans ces cas l'estimation défectueuse du pouvoir antivirulent ou plutôt le caractère indirect de sa révélation ? Le pouvoir antivirulent serait-il en réalité fort dans les premiers cas, faible dans les seconds cas, mais se manifesterait-il d'après l'inoculation, en raison de la virulence variable de vaccin et de la réceptivité plus ou moins complète de l'animal inoculé, avec les caractères qui lui sont trouvés ? Cela n'est pas vraisemblable en raison de l'écart considérable des variations de l'intensité du pouvoir antivirulent. Ce n'est nullement prouvé par les conditions particulières de chaque expérience. Il n'y a donc pas lieu de s'arrêter à cette hypothèse.

Dès lors, l'intensité du pouvoir antivirulent ne suffit pas à rendre compte de tous les faits : un petit nombre paraissent en être indépendants, qui ne peuvent pas non plus s'expliquer par des conditions expérimentales particulières. Comment les interpréter ? En faisant appel, croyons-nous, au second terme du rapport, au facteur fœtal.

Mais, ici, nous sommes réduits à l'hypothèse. S'il y a immunité cutanée du nouveau-né avec faible pouvoir antivirulent de sérum, s'il y a réceptivité complète avec pouvoir antivirulent fort, c'est du côté de la peau, c'est-à-dire des tissus et des cellules qu'il faut en chercher l'explication. L'immunité de la peau réside dans la destruction intra-cellulaire des virus, dans l'aptitude des phagocytes à englober et à faire disparaître les agents pathogènes. La réceptivité de l'espèce humaine à la vaccine est sans exception : les

phagocytes des sujets non vaccinés sont impuissants à arrêter le virus vaccinal ; les phagocytes des vaccinés ont acquis l'aptitude à le détruire. Chez le nouveau-né, cette aptitude est toujours liée au pouvoir antivirulent du sérum. Il y a donc lieu de penser que le pouvoir antivirulent du sérum est la condition nécessaire de l'aptitude phagocytaire. Les phagocytes agissent par leur nombre, par leur énergie individuelle ; or, nous constatons qu'un pouvoir antivirulent faible peut leur communiquer une force suffisante, qu'un pouvoir antivirulent fort peut ne pas leur communiquer de propriété défensive suffisante. Pourquoi donc les phagocytes présentent-ils des propriétés qui ne sont pas en rapport avec les conditions d'antivirulence du sérum ? qui en sont indépendantes ?

Faut-il supposer qu'il y a dans le plasma maternel et fœtal d'autres propriétés dont pourrait dépendre l'immunité ? N'est-il pas plus rationnel et plus vraisemblable de penser que cette disparité, exceptionnelle en somme, est un élément individuel, qu'elle traduit déjà un mode réactionnel particulier, une autonomie fœtale ? Il est intéressant de rapprocher ces faits de ceux qu'on observe dans la vaccination des nouveau-nés ; la réaction locale y est très rare, et encore plus rare la réaction générale de l'organisme. « Les expériences de Schreiber sur l'absence de toute réaction de nouveau-nés à la tuberculine, dit Ehrlich, même à de fortes doses, montrent d'une façon évidente que l'irritabilité des tissus de l'embryon vis-à-vis des produits microbiens peut être toute différente, et

dans le cas envisagé, beaucoup plus faible que celle de l'organisme formé. » Les nouveau-nés réagissent donc rarement ou pas du tout à certaines sollicitations morbides : ne pourrait-on penser qu'ils réagissent aussi rarement aux sollicitations venues de l'intérieur, par le plasma et la substance antivirulente, et que cette réaction serait la condition de l'immunité cutanée ? que leurs phagocytes, sollicités, réagissent rarement et acquièrent rarement l'aptitude à détruire les virus ?

Ce n'est là qu'une hypothèse, ou plutôt l'indication d'une orientation possible de l'idée de l'immunité congénitale, que nous signalons en raison des caractères de rareté des phénomènes : de réaction à la vaccine, à la tuberculine, et au pouvoir antivirulent.

Une conséquence théorique de la notion que nous avons établie de l'immunité vaccinale congénitale, c'est l'inaptitude du père et de la cellule mâle à transmettre l'immunité à la descendance, c'est aussi l'inaptitude de l'ovule à remplir le même rôle.

La transmission de l'immunité étant liée à celle du pouvoir antivirulent du sérum, et l'apparition de ce pouvoir étant indépendante de la cellule mâle ou de la cellule femelle, le rôle du spermatozoïde et de l'ovule est nul. C'est ce que vérifient les observations d'Auché et Delmas. Les faits constatés dans la transmission héréditaire de l'immunité vaccinale chez l'homme ne paraissent donc pas s'accorder avec la théorie cellulaire de l'hérédité de l'immunité acquise.

Nous n'avons aucune indication sur le rôle de l'al-

Coulomb

laiteusement dans la transmission de l'immunité vaccinale. Nous ne savons pas si le pouvoir antivirulent passe dans le lait de la femme et si il est transmissible au nourrisson par l'alimentation.

Nous ne sommes donc pas en mesure sur ce point de contrôler la théorie d'Ehrlich. Mais l'apport passif au rejeton ni utéro de l'anticorps maternel ne suffit pas à produire l'immunité, puisque le pouvoir antivirulent du sérum du nouveau-né n'est le plus souvent pas accompagné d'immunité. L'immunité vaccinale congénitale chez le nouveau-né ne saurait donc être considérée comme une immunité passive, dans le sens d'Ehrlich. Tant que l'organisme est purement et simplement passif, il est réceptif; au contraire réagit-il l'immunité survient. L'immunité vaccinale congénitale apparaît donc comme une immunité active. Elle ne rentre pas tout entière dans la théorie d'Ehrlich.

C'est dans le sens de la théorie de Vaillard que les faits observés dans la transmission de l'immunité vaccinale de la mère à l'enfant reçoivent leur plus complète et plus rationnelle interprétation. Le passage pur et simple de l'anticorps préparé par la mère, de son plasma dans celui du fœtus, quelle que soit son intensité, ne suffit pas à expliquer l'immunité. Il faut faire intervenir la notion de l'activité fœtale. L'immunité s'explique par l'action du sérum antivirulent sur les tissus fœtaux et surtout sur les phagocytes, qui, sollicités, réagissent: ainsi s'expliqueraient les faits où le pouvoir antivirulent est plus fort dans le sang du fœtus que dans le sang de la mère, comme le pou-

voir agglutinatif dans la fièvre typhoïde humaine (Etienne).

On pourrait penser que la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale peut s'expliquer par le passage du microbe encore inconnu de la vaccine, ou par celle de toxines ou de produits solubles microbiens, et que l'immunité congénitale peut être due à une vaccination complète par le microbe ou partielle par les toxines, par voie sanguine. Contre cette hypothèse s'élèvent plusieurs faits : 1° l'immunité vaccinale congénitale s'observe dans le cas où la mère a acquis l'immunité plusieurs années avant la conception, avec tous les caractères qu'elle présente lorsqu'elle procède d'une immunité maternelle acquise pendant la grossesse : le microbe et les toxines ne jouent aucun rôle ; seul intervient le pouvoir antivirulent du sérum ;

2° L'infection vaccinale, à détermination localisée, qui le plus souvent n'amène ni réaction locale, ni réaction générale, est une infection atténuée. Or, dans des infections généralisées et graves conférées expérimentalement aux animaux, infection produite par le *proteus vulgaris* et infection cholérique chez la femelle de cobaye pleine, MM. Lannelongue et Achard ont observé le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta et ont pu constater la stérilité des fœtus morts, sans nul signe d'infection chez les survivants. Dans un cas de fièvre typhoïde chez une femme enceinte, observé par M. Etienne, et assez grave pour entraîner la mort du fœtus, la culture des

organes du fœtus resta stérile. Il n'y a donc aucune raison d'admettre que dans une infection aussi bénigne que la vaccine, l'agent inconnu passe de la mère au fœtus (1) ;

3° L'immunité ne se transmet pas avant l'apparition de la substance antivirulente dans le sang, c'est-à-dire avant la fin de la deuxième semaine qui précède l'accouchement, alors que la croûte est depuis longtemps formée, souvent tombée ou sur le point de se détacher, et que l'infection et les phénomènes de réaction ont disparu depuis plusieurs jours.

C'est pendant la période de la formation des pustules et de suppuration que l'infection atteint le maximum d'intensité ; si l'immunité congénitale résultait d'une infection transmise par la voie sanguine, on devrait déjà le voir apparaître au 7^e jour, ce qui n'a pas lieu.

4° L'immunité vaccinale congénitale est de brève durée, en général. Si elle tenait à une infection vaccinale légitime du fœtus, il n'y aurait pas de raison que la durée n'en fût pas sensiblement égale à celle de l'immunité consécutive à une vaccination ordinaire du nouveau-né ; ce qui n'est pas.

5° Les expériences rigoureuses de Maurice Raynaud n'ont pas réussi à déceler des propriétés virulentes dans le sérum sanguin d'animaux vaccinés, et d'enfants vaccinés.

(1) Charrin, Guillemonat et Levaditi repoussent la théorie infectieuse dans le mécanisme des insuffisances de développement des rejetons issus de mères malades (6 janvier 1900).

Ces faits et ces observations nous permettent de rejeter l'hypothèse de l'immunité congénitale produite par l'action directe sur le fœtus de microbes ou de toxines encore inconnus, ayant franchi le placenta.

Récemment, M. Remlinger, constatant dans ses expériences une relation très étroite entre la transmission du pouvoir agglutinant et du pouvoir immunisant, s'est demandé, si en regard de la substance agglutinante, il n'existe pas dans les humeurs de l'animal vacciné une substance immunisante, soumise absolument aux mêmes lois physiques d'osmose ou de filtration. Malgré les analogies de la substance antivirulente avec les agglutinines, cette hypothèse, parfaitement rationnelle, ne saurait être retenue dans la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale, parce que dans l'infection vaccinale la transmission du pouvoir antivirulent n'est pas liée constamment à celle de l'immunité, parce que la transmission du pouvoir antivirulent rend compte de tous les faits : l'hypothèse serait ici purement gratuite.

D'après ce qui précède, l'immunité vaccinale congénitale peut être conçue comme la réaction, la réponse de l'activité fœtale à la sollicitation d'anticorps maternels représentés par la substance antivirulente du sérum sanguin. Elle n'est pas purement passive, puisqu'elle n'accompagne que dans la minorité des cas le pouvoir antivirulent ; elle n'est pas exclusivement active, puisqu'elle a besoin pour exister de l'apport de matériaux élaborés par la mère. Ce que la mère transmet, ce n'est donc pas, à vrai dire, l'im-

munité en totalité, mais un élément fondamental, le pouvoir antivirulent du sérum. Le fœtus y ajoute l'immunité cutanée, suivant l'énergie de la sollicitation, suivant aussi l'énergie de son activité cellulaire. L'aptitude des phagocytes à détruire le virus traduit dans une certaine mesure une modalité réactionnelle qui s'affirme, elle traduit une individualité distincte. Et si, dans l'immunité vaccinale congénitale, une part considérable revient à la mère, cette part n'est pas exclusive, et le nouvel être y fait la preuve, dès la vie intra-utérine, de son activité propre, de son autonomie.

La question de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale a un intérêt pratique. Tous les auteurs qui l'ont étudiée ont insisté sur sa signification à la fois théorique et pratique. Bollinger, Burckhardt, Behm, Truzzi, Kollock conseillent de vacciner la femme à la fin du 8^e mois ou au commencement du 9^e mois de la grossesse, en vue d'immuniser le fœtus dans l'utérus. Le pronostic de la variole chez la femme enceinte et chez le nouveau-né étant très sombre, ces auteurs voient dans la vaccination de la femme enceinte un moyen propre à protéger à la fois les deux individus.

Nous devons nous demander s'il y a intérêt ou avantage à vacciner les femmes enceintes en vue d'immuniser en même temps le fœtus. En temps d'épidémie de la variole, cela n'est pas douteux, et il faut alors vacciner toutes les mères.

Mais, hors les circonstances particulières et les épidémies, il n'y a ni intérêt ni avantage à vacciner les femmes enceintes. Nous savons aujourd'hui que la vaccination n'exerce aucune influence nuisible ni sur la grossesse, si sur l'état général de la mère, ni sur le produit de conception. Nous savons aussi que la vaccination des nouveaux-nés, quoique plus difficile que celle des enfants plus âgés, est, plus que cette dernière, exempte de toute complication locale ou générale, et que son efficacité est certaine.

En vaccinant une femme enceinte, nous ne sommes pas sûrs d'immuniser son enfant ; cet effet ne sera atteint que rarement. Et quand l'enfant naîtra réfractaire, cette immunité sera temporaire, faible, elle disparaîtra au cours de la première année de sa vie. Nous serons tentés de nous reposer sur elle, et après l'échec d'une ou plusieurs inoculations vaccinales, nous renoncerons à obtenir un succès chez l'enfant. Nous compterons sur son immunité ; nous ne continuerons pas à le vacciner systématiquement tous les mois, et l'enfant aura perdu depuis longtemps cette immunité lorsqu'il sera soumis à une nouvelle vaccination.

Si même l'enfant est vacciné systématiquement à intervalles réguliers, la vaccination pourra réussir à la fin ; mais ce sera une vaccinoïde, une vaccine modifiée qui ne développe pas dans le sang un pouvoir antivirulent aussi fort, aussi durable que celui que confère la vaccination d'un enfant normal.

Nous pouvons donc donner au nouveau-né deux

sortes d'immunité : l'une, l'immunité transmise, rare, inconstante, de courte durée, faible et spécieuse ; l'autre, l'immunité consécutive à une vaccination ordinaire, dont l'efficacité est certaine, qui est solide, durable. En dehors des temps d'épidémie, c'est évidemment celle-ci qu'il faut préférer. Il y a donc intérêt et avantage pour le nouveau-né à être vacciné suivant le procédé ordinaire d'inoculation sous-épidermique du vaccin, que de l'être indirectement par l'intermédiaire de la mère.

La question de la transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale reste donc avant tout une question d'intérêt théorique ; la valeur pratique en est tout à fait limitée et secondaire.



Conclusions

1. — L'immunité vaccinale congénitale, et la transmission de l'immunité vaccinale de la mère au fœtus dans l'utérus existent réellement.

2. — Le spermatozoïde et l'ovule ne sont pas aptes à transmettre l'immunité vaccinale.

2. — La mère seule est en état de transmettre l'immunité vaccinale au produit, dans le cours de la vie intra-utérine.

3. — Toute immunité vaccinale congénitale est une immunité transmise et procède d'une immunité maternelle correspondante et antécédente, post-variolique ou post-vaccinale.

Il n'y a pas d'état réfractaire vrai, primitif, essentiel.

4. — La transmission intra-utérine, de la mère au produit, de l'immunité vaccinale a pour conditions :

1° La vaccination avec plein succès de la mère (hors le cas de variole) ;

2° L'immunité complète de la mère au moment de l'accouchement ;

3° Le pouvoir antivirulent du sérum maternel.

5. Ces trois conditions réunies sont nécessaires : hors d'une, de plusieurs ou d'elles toutes, il n'y a pas de transmission de l'immunité ; tous les cas de transmission y sont liés.

Elles ne sont pas suffisantes : elles peuvent co-exister sans transmission de l'immunité.

6. La transmission de l'immunité vaccinale *in utero* de la mère au fruit ne s'observe pas :

1° Chez les femmes douées de réceptivité vaccinale complète au moment de l'accouchement ;

2° Chez les femmes douées d'immunité relative au moment de l'accouchement, avec ou sans sérum antivirulent ;

3° Chez les femmes vaccinées avec un succès modifié (vaccinoïde, fausse vaccine), possédant l'immunité complète au moment de l'accouchement, avec ou sans sérum antivirulent.

4° Chez les femmes vaccinées avec plein succès (vaccine typique, pustules) possédant l'immunité complète au moment de l'accouchement, mais n'ayant pas le sérum antivirulent.

7. — L'immunité de la mère, après vaccination avec plein succès, peut se transmettre à l'enfant aussi longtemps qu'elle reste complète et accompagnée du pouvoir antivirulent du sérum, qu'elle ait été acquise pendant la grossesse ou avant la conception, quelques semaines à plusieurs années (2 semaines à plus de 20 ans) avant l'accouchement.

Elle peut se transmettre, dans ces conditions, aux enfants de deux grossesses successives.

Elle se transmet après qu'elle est devenue complète et générale et après l'apparition du pouvoir antivirulent dans le sérum sanguin ; c'est-à-dire après ou vers la fin de la deuxième semaine qui suit la vaccination.

Elle ne se transmet pas avant ce délai, bien qu'elle puisse déjà être complète.

Elle ne se transmet pas non plus après la disparition du pouvoir antivirulent du sérum, bien qu'elle puisse encore rester complète.

8. — La transmission intra-utérine, de la mère à l'enfant, du pouvoir antivirulent du sérum est constante.

Le pouvoir antivirulent est d'égal degré dans le sérum de la mère et dans celui de l'enfant ; exceptionnellement, le sérum de l'enfant peut avoir un pouvoir antivirulent plus faible ou plus fort que celui du sérum maternel.

9. — L'immunité vaccinale congénitale a pour condition nécessaire le pouvoir antivirulent du sérum fœtal. Tous les cas d'immunité vaccinale congénitale sont accompagnés de pouvoir antivirulent du sérum fœtal ; il n'y a pas d'immunité vaccinale congénitale sans pouvoir antivirulent du sérum.

Cette condition, nécessaire, n'est pas suffisante : tous les cas de sérum fœtal antivirulent n'entraînent pas l'immunité cutanée, mais un petit nombre d'entre eux seulement.

10. D'autres conditions de l'immunité vaccinale congénitale paraissent être : l'énergie du pouvoir anti-

virulent du sérum (maternel et fœtal) ; l'intervention de l'activité cellulaire fœtale autonome, se traduisant par l'aptitude phagocytaire à détruire les virus, cette dernière condition étant vraisemblable, mais hypothétique.

11. — L'immunité vaccinale congénitale ne doit pas être considérée comme une immunité passive, au sens d'Ehrlich, mais comme une immunité active. Elle ne résulte pas purement et simplement de la communication ou de l'apport passifs d'anticorps maternels, mais d'un processus actif d'immunisation.

12. — La transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale est rare et inconstante, la limitation des conditions déterminantes en rend compte.

13. — L'immunité vaccinale congénitale est de durée variable : brève en général (3 à 7 mois) elle peut parfois persister 1, 2, 4 ans après la naissance.

14. — Elle se traduit par l'échec des inoculations vaccinales.

15. — Il n'y a aucune différence à faire entre les les prématurés et les enfants venus à terme.

16. — Au point de vue pratique, il n'y a pas intérêt, hors les circonstances particulières, à vacciner les femmes enceintes en vue d'immuniser le fœtus dans l'utérus, parce que la transmission de l'immunité est rare et inconstante, et surtout parce que l'immunité transmise, congénitale, immunité seconde, est faible et brève, disparaissant dans les premiers mois de la vie. C'est donc rendre un mauvais service au nouveau-né, hors toute épidémie de variole, que de

lui conférer cette immunité en quelque sorte mauvaise, précaire, spécieuse, sur laquelle on est tenté de se reposer, mais sur laquelle il ne faut pas compter pour le préserver sûrement et longuement.

La vaccination des nouveau-nés étant remarquablement inoffensive, encore plus bénigne qu'à tout autre âge, et laissant après elle une bonne immunité, plus forte et plus durable que l'immunité congénitale, il y a tout intérêt à leur conférer cette immunité ; à les vacciner, sauf contr'indication, dès la naissance, par inoculation sous-épidermique de virus éprouvé.

17. — En temps d'épidémie de variole, la vaccination des femmes enceintes s'impose pour le salut des mères et des enfants.

Vu :

Le Président de la Thèse,
A. CHANTEMESSE.

Vu :

Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.



Bibliographie

Ablass Rudolf. — Die Impfung Neugeborener. Inaug. Diss. Breslau, 1889.

Achard. — Soc. Biol. 6 Mars 1897; soc. Méd. des Hôp. 13 janvier 1899.

Achard et Bensaude. — Acad. des Sc. 28 sept. 1896 ; soc. méd. des Hôp. 31 juillet 1896.

Ackermann. — Bericht über des Vet. Wesen in königlich Sachsen, 1875, 49 Jahrg, p. 81.

Arloing. — Les Virus. Paris, 1891, p. 282-286.

Arloing, Cornevin et Thomas. — Le charbon symptomatique du bœuf, 1887. Paris.

Armand. — In Perroud.

Auché. — Essai de sérothérapie dans la variole. Arch. clin. de Bordeaux, 1893, T. II, p. 317.

Auché et Delmas. — Influence de la variole des parents sur l'état de réceptivité des enfants à l'égard de la vaccine. Arch. clin. de Bordeaux, mai 1894, p. 493.

Ausset. — Recherches sur la transmission héréditaire de l'immunité variolique et vaccinale. Bulletin médical du Nord. 27 nov. 1896, t. XXXV et Acad. de Méd. 11 juin 1895 et 21 janvier 1896.

Barnes Robert. — Is it right to vaccinate or revaccinate pregnant women? The Brit. méd. journal, 4 mars 1871, pp. 218-219.

Béclère. — Essai de sérumthérapie de la variole à l'aide de sérum de génisse vaccinée. Soc. méd. hôp. 10 janvier 1896. Note sur la sérumthérapie de la variole. Congrès de Nancy, 1896.

Béclère, Chambon et Ménard. — Etudes sur l'immunité vaccinale. Ann. Inst. Past. 25 janvier 1896, 25 déc. 1898, 25 févr. 1899.

Béclère, Chambon, Ménard et Coulomb. — Transmission intra-utérine de l'immunité vaccinale et du pouvoir antivirulent du sérum. C. R. Ac. Sc. 24 juillet 1899.

Behn Carl. — Ueber intrauterine vaccination, über Schutzpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener. Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie, 1882, VIII Band. Stuttgart.

Beumer et Peiper. — Zur Vaccine Immunität. Berl. Klin. Wochenschr., 1895, pp. 735, 737.

Bohn. — Handbuch der Vaccination, Leipzig, 1875.

Bollinger. — Ueber Menschen-und Thierpocken, über den Ursprung der Kuhpocken und über intrauterine Vaccination. Sammlung klinischer Vorträge von R. Volkmann, 116, N. 42. Innere Medicin, p. 1021, 1060, 1877.

Bossaert J. — Etude sur l'agglutination comparée du vibron cholérique et des microbes voisins par le sérum spécifique et par les substances chimiques. Annales Inst. Past. 1898, p. 857.

Büchner. — Schmidt's Jahrbüch. III. Suppl. Bd. p. 135.

Burckhardt Albrecht. — Zur intrauterinen Vaccination. Deutsches Archiv. für klinische Medicin, 23 octobre 1879, XXVIII, p. 503, 509.

Burton. — Influence of vaccination on the foetus in utero. Brit. Med. Journal 9 Janv. 1875, p. 44.

Cadet de Gassicourt. — Acad. de Méd. 11 avril 1893.

Castaigne. — Soc. Biol. 13 nov. 1897 ; Méd. Mod. 1897, n° 91, p. 121.

Chaigneau. — De l'influence de la variole sur la grossesse ; de la variole congénitale. Th. Paris 1847.

Chaillous et Delamare. — In Achard Soc. Med. Hôpit. 13 janv. 1899.

Chamberland. — Le charbon et la vaccination charbonneuse 1883, Paris.

Chambrelent. — Recherches sur le passage des éléments figurés à travers le placenta, suivies de considérations sur la variole fœtale et sur la vaccination congénitale. Th. Bordeaux, 27 décembre 1882 et Gazette des Hôp. 16 juin 1883, n° 69, p. 547.

Chambrelent et R. Saint-Philippe. — Grossesse et fièvre typhoïde, Soc. d'obst. et de Gynécol. de Bordeaux, 10 nov. 1896.

Charpentier. — Traité pratique des accouchements 1889, T. 1, p. 621 ; et Acad. Méd. 4 avril 1893.

Charrier et Apert. — Soc. de Biol., 7 nov. 1896.

Charrin. — L'hérédité et l'immunité propriétés cellulaires. Revue gén. des Sc. 28 janv. 1894, n° 4, p. 115, 120.

Charrin et Gley. — Recherches sur la transmission héréditaire de l'immunité. Acad. des Sc. 1893. 117, p. 635 ; Arch. de Phys. 1894 ; 1895, p. 154, 157 ; 1896, p. 225, 237.

Charrin, Guillemonat et Levaditi. — Mécanisme des insuffisances de développements des rejetons issus de mères malades. Soc. Biol. 6 janv. 1900.

Chauveau. — Nature de l'immunité des moutons algériens contre le sang de rate. C. R. Ac. Sc., 5 juillet 1880, p. 33.

— Du renforcement de l'immunité des moutons algé-

tiens, à l'égard du sang de rate, par les inoculations préventives. 19 juillet 1880, p. 148, 151.

— Contribution à l'étude de la vaccine originelle. Rev. de Méd. et Chir. Avril 1877.

Ferments et Virus. — Assoc. franç. p. l'avanc. des sc., 10^e session. Alger, 14 avril 1881, p. 1, 31.

Cless. — Impfung u. Pocken in Wurttemberg. Stuttgart. 1871.

Cory. — St Thomas's Hospital Reports. Brit. Med. J. 13 déc. 1879, p. 929.

Costet. — De la variole pendant la grossesse. Th. Paris, 5 mars 1891.

Cotugno. — De sedibus variolarum, cap. 65, p. 171. Vienne, 1771.

Courmont et Cade. — Transmission de la substance agglutinante par l'allaitement. Soc. Biol., 11 juillet 1899.

Curschmann. — Handbuch des spec. Path. und Therapie von Ziemsenn. Bd. 11, p. 357.

Delage. — Les théories de l'hérédité, p. 227. Paris, 1896.

Desnos. — Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 13 oct. 1871, p. 68.

Dezoteux et Valentin. — Traité historique et pratique de l'inoculation, 1799. Paris.

Dubiquet. — De la réceptivité et de l'immunité vis-à-vis de la vaccine. Th. Lille, 15 nov. 1890.

Dubreuilh William. — Des immunités morbides. Th. Agrégat. Paris, 1886.

Duclaux. — Le microbe et la maladie, p. 192. Paris.

— Traité de microbiologie, 1898, t. 2, p. 705.

Duclert. — De l'immunité congénitale dans la variole ovine. Soc. Biol., 14 et 21 mars 1896.

Dumontpallier. — Bull. trad. Méd., 4 avril 1893.

Ehrlich. — Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deuts. Med. Woch. 1891, n° 32, 44.

Ehrlich Paul. — Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene 1892, Bd. 12. 1 heft, p. 183-203.

Ehrlich et Hübener. Ueber die Vererbung der Immunität bei Tetanus. — Zeitsch. f. Hyg. 1894, bd. 18, p. 51.

Elliott M-P. — Medical News, 1896.

D'Espine. — Art. Vaccine du Nouv. Dict. de Méd. et de Chir. pratiques, 1885.

Etienne. — Réaction de Widal chez le fœtus. Presse méd., 12 sept. 1896, p. 465, et Soc. Biol., 4 nov. 1899.

Eimer. — Die Blatternkrankheit in Pathol. und Sanitäts pathologis. Beziehung, 1853. p. 48, 49.

Fernelius. — De additis rerum causis, lib. 2. cap. 12, p. III, Francfort, 1542.

Friedberg. — Menschenblattern und Schutzpockenimpfung, 1874, p. 105.

Fulton Georges-C.-H. — Insusceptibility to vaccination. Brit. Méd. Jour., 21 janvier 1899, p. 183.

Gast Alfred. — Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Impfung. Jahrbücher der in und ausländischen gesammten Medicin., 1879, Bd 103, Hft 2, p. 201, 212.

Gengou. — Agglutinines et lysines dans le charbon. Ann. Inst. Past., 25 août 1899, p. 646.

Gérardin. — Bull. Acad. de Méd., déc. 1842, t. VIII, p. 297.

Girard père. — Mémoire sur le clavier et les avantages de son inoculation, Paris, 1818, p. 30.

Hannover. — Cité par Rembold.

Hardaway. — Essentials of vaccination, Chicago, 1882.

Hervieux. — Bull. Acad. de Méd., 1893, 4 avril et 18 juillet, 11 juin 1895, 21 janv. 1896, vaccination intra-utérine et variolisation intra-utérine.

Hlava. — Serum vaccinicum und seine Wirkungen. Wien Klin. Rundschau, 1895, 625, 643.

Hægyes. — Contribution expérimentale à l'étude de quelques questions pendantes au sujet de la rage. Ann. Inst. Past., août 1889, n° 6, p. 425, 439.

Husson. — Art. vaccine du Dict. des Sc. Méd., 1821.

Illoway H. — As to insusceptibility of vaccinia. A clinical contribution to the question. Archiv. of. Ped. Mai 1898, vol. XV, n° 5, p. 335.

Jameson. — Vaccination during pregnancy. Phila. M. Times, 1871-72, 327.

Jenner. — Œuvres complètes. Trad. Larroque.

Jobard. — Influence de la variole sur la grossesse et le produit de conception. Th. Paris, 1^{er} juin 1880.

Kallenbach. — Immunität im Lichte der Vererbung. Virchow's Archiv. 1885, t. c. 14.

Kinyon. — Preliminary Report on the Treatment of variola by its Antitoxin. Abst. of. San. Reports. U. S. Marine Hosp. Service. Washington, 18 janvier 1895.

Kitasato. — Ueber den Rauschbrandbacillus und sein Culturverfahren. Zeitschrift f. Hyg. 1889, p. 165-117.

Kitt. — Eine neue Schutzimpfung gegen Geflügelpest. Monats. f. prakt. Thierhalk. 1893, t. IV.

Kollock Cornelius. — The protective influence of vaccination during the intra uterine existence of the foetus. Trans. of the Amer. Gynec. Soc. Philadelphie, 1889, vol. 14, p. 325-331.

Kramer et Boyce. — The nature of vaccine Immunity. Brit. med. J. 4 nov. 1893, p. 989.

Kussmaul. — 20 Briefe über Menschen und Kuhpockenimpfung. Fribourg, 1870, p. 31.

Landmann. — Finden sich Schutzstoffe in dem Blutserum von Individuen welche variola Czw. vaccine überstanden haben? Zeitschr. f. Hyg. 1894, Bd. 18. p. 318.

Landouzy et Griffon. — Transmission du pouvoir agglutinant. Soc. Biol. 6 nov. 1897, p. 950.

Lannelongue et Achard. — Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. Soc. Biol. 6 mars 1897, p. 255.

Lop. — Variole et vaccine pendant la grossesse. Th. Paris, 6 déc. 1893, et Gaz. des Hôp. 1893.

Lockie (Stewart). — Insusceptibility to vaccinia. Brit. M. J. Janvier 1899, t. I, p. 57.

Mac Scherry. — Vaccination and Smallpox. in regard to the Child-Bearing Woman. and the Fœtus in utero. The Amer. J. of the Med. Sciences. Oct. 1853.

Mac Intosh. — Vaccination in the new-born. Med. Chron. Baltimore, 1883-84, 44.

Martin. — Vaccination of pregnant women. J. Gynœc. Soc. Bost. 1872, VII, 107-110.

Di Mattei. Sulla trasmissione di alcune immunità artificiali dalle madre al feto. Bolletino di Accad. di med. di Roma, 1887-88, t. VIII, fas. 8, 363-386.

Mead. — De nonnullis quæ in variolis accidunt, 1774, trad. Coste

Meigs. — Diseases of Females, 1848.

Ménard Saint Yves. — Contr'indications momentanées de la vaccination. Presse méd., 11 fév. 1899, Soc. méd. et chir. pratique, 19 janvier 1899.

Meyer Lothar. — Zur Empfänglichkeit Neugeborener für das Pockencontagium, Virchow's Archiv., 15 janv. 18 00, p. 43.

Mossé. — Transmission du pouvoir agglutinant. Soc. Méd. Hôp., 27 nov. 1896, 5 mars 1897.

Mossé et Daunic. — Soc. Biol., 27 février 1897, p. 238.

Mossé et Frenkel. — Soc. Méd. Hôp., 13 janvier 1899.

Munro Campbell. — Brit. med. J., 13 fév. 1886.

Nocard et Leclainche. — Maladies microbiennes des animaux, 1899, 2^e édit.

Ollivier. — Bull. Acad. Méd., 4 avril 1893.

Osborne Francis. — Smallpox in utero. The Lancet, 19 mai 1855.

Parlovsky Rosa. — De la transmission intra-utérine de certaines maladies infectieuses, Th. de Paris, 17 déc. 1891.

Pennetier. — Soc. de Méd. de Rouen, 8 janvier et 19 février 1877, Un. Méd. de la Seine-Inf., 15 avril 1879, n° 48.

Perroud. — Etat de la variole et de la vaccine dans le département du Rhône pendant l'année 1878. Lyon Médical, 2 mars 1879, n° 9.

Pfuhl. — Bactériologie de la lymphé vaccinale Zeitsch. f. Hyg. u. Infectiouskr. 1899, vol. XXX, n° 2, p. 231.

Plehn. — La durée de l'immunité contre la variole à la suite de la vaccination chez les nègres de la Guinée. Arch. für Schiffs und Tropen Hygiene, 1899, n° 2, p. 73.

Pfeiffer. — Virchow's Jahresb., 1884, Bd. 11, p. 37.

Quirke. — Childbirth during an attack of small-pox. B. Méd. 7, 30 janvier 1886, p. 201.

Raynaud Maurice. — Etude expérimentale sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale. C. R. As. Sc. 5 mars 1877, p. 453. — Sur la lymphé comme agent de propagation de l'infection vaccinale. C. R. Ac. Sc. 25 juin 1877, p. 1517. — De l'infection et de l'immunité vaccinales. Bull. Acad. Méd., 1878, p. 878.

Reiter. — Intell. Bl. bayer. Aerzte, 1872, n° 15, 1874, p. 5.

Rembold. — Versuche über den Nachweiss von Schutzstoffen im Blutserum bei Vaccine. Cent. bl. Bakt. u. Parasitenk, 1895, p. 119, 125.

Remlinger. — Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. Ann. Inst. Past. 25 février 1899, p. 129.

Richmond. — Variole pendant la grossesse. Brit. M. J. 13 février 1886, p. 295.

Richter. — Grundriss der innern Klinik, 1853, p. 1149.

Rickert. — Magazin f. d.e gesammte Thierheilkunde, 1873, Bd 39, p. 162.

Rigden. — Influence of maternal Smallpox on the foetus Brit. M. J. 24 février 1877, p. 229.

Robinson E. F. — Insusceptibility to vaccination. The Lancet, 5 déc. 1895, p. 1601.

Robinson Henry. — Occurrence of confluent Smallpox at the seventh month of pregnancy. Brit. M. J., 10 février 1877, p. 163.

Roger. — Durée de l'immunité vaccinale. Soc. biol., 3 juillet 1897, p. 647.

Roloff. — Mittheil. aus der thierärztl. im preuss. Staate, 19 Jahrg. p. 34 et 20 Jahrg. p. 40.

Rossignol. — Les nouvelles expériences de Pouilly-le-Fort. Soc. Méd. Vét. pr., 11 avril 1883 ; Presse vétérinaire, 30 avril 1883.

Schræder. — Lehrbuch der Geburtshülfe, 1884, 8^e édition.

Sedgwick. — Smallpox in utero. Med. Times, 10 juin 1871, p. 673.

Seaton. — Handbook of vaccination. Londres 1868.

Shuter G.-P. — Insusceptibility to vaccinia. The Lancet, 24 déc. 1898, p. 1735 et Brit. Méd. J., 31 déc. 1898, p. 1958.

Sternberg George. — Practical results of Bakteriöl. Trans. Assoc. Amer. Physiensiens. 1892, p. 98.

— Immunity protective inoculations in infectious diseases and serum Therapy. 325 p. Win Wood et Cie, New-York, 1895.

— Wissenschaftliche Untersuchungen über das spezifische Infektionsagens der Blättern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit. Rapport à la réunion de l'Amer. Med. Assoc. à Atlanta (Géorgie) le 5 mai 1896. Centralbl. f. Bakter. Bd. XIX, 27 juin 1896, pages 805, 857.

Sternberg and Reed Walter. — Report immunity against vaccination conferred upon the monkey by the use of serum of the vaccinated calf or monkey. Trans. Ass. Phys. 1895, p. 57.

Stiebel. — Jahrbuch für Kinderheilk 1876, Bd. IX. p. 338.

Storer. -- Boston Society for Med. improvement. In Mac Scherry.

Straus. — Le charbon des animaux et de l'homme, Paris 1887.

Straus et Chamberland. — Recherches expér. sur la transm. de quelques maladies virulentes en particulier du charbon, de la mère au fœtus, Arch. Phys. 31 mars 1883, n° 3, p. 436, 467.

Straus, Chambon et Ménard. — Rech. expér. sur la vaccine chez le veau. Soc. Biol. 20 déc. 1890.

Tarnier et Chantreuil. — Traité de l'art des accouchements, t. I, 1888, variole et vaccine.

Tellegen. — Natürliche Pocken bei einem Neugeborenen. Schmidt's Jahrb. 1854, n° 81, p. 329.

Tizzoni et Cattani. — Sulla trasmissione ereditaria dell'immunità contro il tetano. Riforma medica, avril 1892, t. 2, p. 219 et Deut. Med. Woch., 5 mai 1892, n° 18, p. 394.

Tizzoni et Cen'anni. — La trasmissione ereditaria de padre a figlio dell'immunità contro la rabia. Riforma medic. Avril 1892, n° 94 et Centralblatt f. bakt 28 janvier, 1893, n° 3, XXII, p. 81.

Thiercelin et Lenoble. — Transmission du pouvoir agglutinant. Presse médicale, 5 août 1897.

Toussaint. — Sur quelques points relatifs à l'immunité charbonneuse. C. R. Ac. Sc., 18 juillet 1881, t. 93.

Trousseau. — Clinique médicale, 8^e édit., 1894, t. 1.

Truzzi. — Della vaccinazione intra-uterina. Gazzetta degli Ospitali Milano, août 1882.

Turnbull. — Memoirs of the Medical Society of London, 1795, t. IV, p. 365-367.

Underhill. — Influence of vaccination on the foetus in utero, Brit. med. J., 26 déc. 1874.

Vaillard. — Sur l'hérédité de l'immunité acquise. Ann. Inst. Post., févr. 1896, n° 2, p. 65-85.

Vaillard et Rouget. — Contribution à l'étude du tétanos. Ann. Inst. Past., juin 1892, n° 6, p. 432.

Voigt. — Influence de la variole sur la menstruation, la grossesse, la parturition et le foetus. Ann. Soc. Méd. Chir. de Liège, 1895, n° 5.

Welch. — Philad. med. Times, 1878; Centr. Bl. f. Gynäk., 1878, p. 521.

Wernicke Erich. — Ueber die Vererbung der künstlich erzeugten Diphtherie-immunität bei Meerschweinchen. Pepiniere Festchrift, 525. Festchrift zur 100 Jährig. Stif-

lungsfeier des med. Chirurg. Friedreich Wilhelms Institutes, 1895.

Van der Willigen. — Pokken in de zwangerschap. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. Amsterdam, 16 mars 1895. n° 11, v. p. 485-499.

Widal et Sicard. — Transmission du pouvoir agglutinant. Soc. Biol. 26 juillet 1897. Acad. Méd. sept. 1896. Ann. Inst. Past. mai 1897.

Wolff Max. — Ueber Vererbung von Infectionskrankheiten. Archiv. f. patholog. Anat. 3 avril 1888. Bd, 112, p. 177-202.

— Ueber Vaccination neugeborener Kinder. Archiv. f. path. Anat. 1889. Bd, 117, p. 357-412.

